

**Der Einfluß von Adrenalindauerinfusionen
auf die Blutzuckerregulation**

Pia Müller

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München
(Direktor: Professor Dr.W.Seitz)

Der Einfluß von Adrenalin-dauerinfusionen
auf die Blutzuckerregulation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Höheren Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Pia Müller

aus

Gut Neuenhof bei Wittlich

1961

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Juli 1961

Inhaltsverzeichnis

Problematik	4
Eigene Versuche	17
1. Versuchsgruppe	17
2. Versuchsgruppe	20
3. Versuchsgruppe	24
4. Versuchsgruppe	25
Statistische Auswertung	34
Zusammenfassung	54
Literaturverzeichnis	56

P r o b l e m a t i k

M a t h i e s (1) hat am Beispiel verschiedener hyaluronidasehemmender Substanzen gezeigt, daß deren Wirkung an eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark gebunden ist. Demzufolge war eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität experimentell auch durch Injektion von Adrenalin und Noradrenalin bei intakten und adrenaletomierten Ratten zu erzielen. Hierbei war es auffällig, daß der hyaluronidasehemmende Effekt erst nach Abklingen der primären, an der Pupillenweite registrierbaren, Katecholaminwirkung auftritt. Dieses Verhalten konnte durch intravenöse Applikation einer Adrenalin-Dauerinfusion von M a t h i e s und S c h l i e r f (2) bei adrenaletomierten Tieren besonders deutlich gemacht werden. Hier war eine hyaluronidasehemmende Wirkung ebenfalls erst nach Absetzen einer über zwei Stunden dauernden Adrenalininfusion sichtbar. Wenn auf das durch die Adrenalininfusion erzielte höhere Katecholaminblutspiegelniveau "Spitzen" einer akuten höheren Adrenalin-Dosierung gesetzt wurde, trat im Anschluß an diese schon während der Adrenalininfusion eine deutliche Hemmung der Hyaluronidaseaktivität auf. Es wurde daraus geschlossen, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung immer dann in Erscheinung tritt, wenn ein höheres Katecholaminblutspiegelniveau auf niedrigere Werte absinkt. Dabei scheint die absolute Höhe des Katecholaminblutspiegels nicht maßgebend zu sein, jedoch sind Differenzen von etwa 1 Gamma pro 100 g Ratte für das Auftreten des hyaluronidasehemmenden Effektes erforderlich. In den genannten Versuchen wurde jeweils das Absinken des Katecholaminblutspiegels durch vorherige vorübergehende Erhöhung infolge Ausschüttung aus dem Nebennierenmark bzw. experimentell infolge intravenöser Injektionen erzielt. M a t h i e s, E c k e l m a n n und M e c k e l (3) konnten durch Reserpininjektionen wahrscheinlich machen, daß auch das Absinken des primär normalen Katecholaminblutspiegels

auf niedrigere Werte zu einer Hemmung der Hyaluronidaseaktivität führt. Demnach scheint prinzipiell das Absinken des Katecholaminblutspiegels unter der Voraussetzung einer genügend hohen Niveau-Differenz eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität zur Folge zu haben. Bisher sind andere Adrenalin- und Noradrenalin-Effekte, die bei Absinken des Katecholaminblutspiegels erfolgen, nicht bekannt. Es sollte daher versucht werden, die bei der Erhöhung des Blutzuckers durch Adrenalin vorliegenden Verhältnisse zu klären. Bekanntlich führt Adrenalin zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels, die übereinstimmend nach fast allen Autoren durch eine Glykogenolyse erfolgen soll. Unterschiedlich sind allerdings die Ansichten darüber, in wieweit hier der Abbau des Glykogens in der Leber oder extrahepatischen Geweben (vorwiegend Muskelglykogen) im Vordergrund steht. Teilweise wird sogar eine Zunahme des Glykogengehaltes in der Leber bei Abnahme des Muskelglykogens beschrieben.

C a v a l c a , G i l a r d i und M a r i n i (4) sind der Meinung, daß der Abbau des Glykogens extrahepatischer Gewebe in erster Linie zur Erhöhung des Blutzuckers beiträgt. In ihren Versuchen wurde nacheinander in die Femoralvene normaler Hunde, in die Femoralvene nach Unterbindung der Leberarterien und in einen Ast des Pfortadersystems kontinuierlich Adrenalin injiziert. Da aber diese Gewebe infolge Fehlens der leberspezifischen Glukose-6-Phosphatase nicht die Möglichkeit zur selbständigen Freisetzung von Glukose in die Blutbahn haben, sind die Befunde der Autoren nur unter Berücksichtigung der Stoffwechselvorgänge des Cori-Zyklus zu erklären. Mit anderen Worten ist es also nur vorstellbar, daß die z.B. aus dem Muskelgewebe vermehrt freigesetzte Milchsäure bevorzugt von der Leber zur Glykogenbildung aufgenommen wird und daß aus diesem Leberglykogen dann sekundär Glukose freigesetzt wird und die sekundär freigesetzte Glukose zur Blutzuckererhöhung beiträgt.

Auf Grund weiterer Versuche nehmen C a v a l c a , L a n u c a r a und V i t o l o (5) an, daß der Hauptanteil zur Blutzuckererhöhung aus der Muskelglykogenolyse stammt. Sie konnten zwischen den Basalwerten des Blut-

zuckers in Femoral- und Lebervenen und zwischen der Kohlenhydratkonzentration in Muskel und Leber keine Differenzen finden. Während intravenöser Adrenalininjektionen änderten sich die Werte proportional ohne deutliche Unterschiede zwischen Femoral- und Lebervenen.

S h e r l o c k (6) hat die Wirkung der Adrenalininjektion in die Vena femoralis, in die Arteria carotis, in die Aorta abdominalis und die Vena portae bei Ratten verglichen. Adrenalininjektion in die Vena femoralis vermindert das Muskelglykogen, erhöht den Blutzucker, die Blutmilchsäure und den Leberglykogengehalt. Injektion in die Aorta abdominalis führt zu einer Glykogenerschöpfung im Musculus gastrocnemius, Zunahme der Blutmilchsäure, geringer Änderung des Blutzuckers und des Leberglykogens. Wird Adrenalin in den Aortenbogen injiziert, so kommt es nur zu einer geringen Hyperglykämie und zu keiner Wirkung auf das Leberglykogen. Adrenalin, in die Vena portae injiziert, hat keine Wirkung auf das Leberglykogen, die Milchsäure oder das Muskelglykogen. In die Arteria carotis injiziert, verursacht es nur eine geringe Hyperglykämie und Zunahme der Milchsäure und keine deutliche Änderung in Muskel- oder Leberglykogen. Die Verfasser nehmen an, daß Adrenalin, in eine Arterie injiziert, sehr schnell von dem Gewebe, in das es abgegeben wird, zerstört wird. Adrenalin hat zwar einen direkten glykogenolytischen Effekt auf das Muskelglykogen, bei der Ratte aber scheinbar nicht auf das Leberglykogen.

Ähnliche Beobachtungen an der Rattenleber machte K é p i n o w (7). Adrenalinzugabe zur Perfusionsflüssigkeit der Rattenleber führte erst nach Zusatz von glykogenotropem Hormon des Hypophysenvorderlappens zu einer vermehrten Glykogenolyse. 1951 beobachtete K é p i n o w (8) an der durchströmten Ratten- und Meerschweinchenleber nach Adrenalin erst dann einen glykogenolytischen Effekt, wenn die Tiere 20-25 Minuten vor dem Versuch auf 40-42 Grad erwärmt wurden.

W a l a a s (9) hat eine Rattenzwerchfellhälfte in Krebs-Ringer-Phosphatlösung bei 37° inkubiert und die glykogenolytische Wirkung des Adrenalins untersucht. Die Glykogenolyse nach Adrenalin war in Abwesenheit und Gegenwart von Glukose vorhanden. Sie erstreckt sich vor allem

auf die ersten 5 Minuten der Inkubation. Es wurden nie mehr als 25% des vorhandenen Glykogens abgebaut.

In ähnlichen Versuchen am Zwerchfell einer Hunger- ratte, das 90 Minuten in glukosehaltiger Lösung in Gegen- wart von Adrenalin inkubiert wurde, konnten E l l i s , D a r i s und A n d e r s o n (10) den glykogenolyti- schen Effekt des Adrenalin auf die Muskulatur nachweisen. Andere Verfasser haben eine glykogenolytische Wirkung des Adrenalin auch an der Rattenleber beschrieben. S t r a n d und G o r d o n (11) haben bei Ratten nach Injektion von 200 Gamma Adrenalin den Glykogengehalt der mesenterialen Lymphknoten, Thymus, Milz, Leber und Muskulatur nach 1-48 Stunden gemessen. Die Glykogenwerte, die anfangs stark vermindert waren, glichen sich innerhalb von 48 Stunden den Kontrollwerten an. S a d a o O k a m o t o (12) konnte bei Ratten einen schnellen Blutzuckeranstieg und eine frühere Verminderung des Glykogens der Leber gegen- über dem des Muskels und der Haut nachweisen. Als Folge intraperitonealer Verabreichung von 0,5 mg Adrenalin ver- minderte sich nach W i l l i a m s , D a r i s und L o w e (13) der Leberglykogengehalt in 1-5 Stunden gleichmäßig, der Glykogengehalt des Herzens blieb kon- stant.

J a u r e g u i und G o l d n e r (14) haben eine isolierte Froschleber mit Ringer- und Phosphatlösung durchströmt und gezeigt, daß die Glukosekonzentration des Perfusats nach Adrenalinzusatz durch vermehrte Glyko- genolyse ansteigt. Ferner wurde von L u n d h o l m und M o h n e - L u n d h o l m (15) im Kaninchendarm und von S a r z a n a und C a s c i o (16) in Leber und Herz von Tauben eine gesteigerte Glykogenolyse nach Adrenalinapplikation beschrieben. Bei Tauben vermindert 0,1 mg Adrenalin nach 30 Minuten den Glykogengehalt des Herzens um 73% und den der Leber um 65 %.

So wie Adrenalin das Muskelglykogen vermindert, konn- te B o w m a n (17) bei Ratten sowohl durch Entfernung des Nebennierenmarkes als auch durch Adrenalektomie und gleichzeitige Hypophysektomie eine Zunahme des Muskelgly- kogens erreichen. Bei gesunden Versuchspersonen erhöht Adrenalin den Blutdurchfluß und die Glukoseproduktion in der Leber sowie die kapilläre Blutglukosekonzentration

(B e a r n , B i l l i n g u n d S h e r l o c k ¹⁸).

Die Bedeutung des Leber- und Muskelglykogens für die hyperglykämisierende Wirkung des Adrenalins zeigen Versuche an erkrankten oder degenerierten Organen. Nach akuter und chronischer Leberschädigung fanden K i s - s e l l , M i c h a e l s , W e i s s u n d B a r - t o n (19) eine geringere Blutzuckererhöhung nach Adrenalininjektion von 0,3 bis 1,0 ccm (Verdünnung 1:1000) als bei gesunden Personen. Mit Besserung des Leberschadens trat sofort eine Normalisierung ein. D ö n - h a r d t (20) hat bei hungernden Personen auf 0,7 mg Adrenalin eine viel geringere Blutzuckererhöhung gefunden als bei normalen Personen und hat dies der geringeren Reserve an Muskel- und Leberglykogen zugeschrieben. Nach Wiederherstellung des Bluteiweißspiegels war die Reaktion wieder normal. S a r z a n a u n d C a s c i o (21) und S t e p a n e n k o , Z u w r i l i n a u n d K h a y o r o v a (22) beschreiben eine Zunahme des Leberglykogengehaltes nach Adrenalininjektion. S a r z a - n a u n d C a s c i o haben Tauben 4 g pro kg 35%ige Glykoselösung und 0,1 mg Adrenalin pro Tier injiziert. Adrenalin erhöhte den Blutzucker, Herz- und Leberglykogengehalt, wobei der Gehalt an Muskelglykogen abnahm. Der Glykogenstoffwechsel wurde nach subkutaner Injektion von NaHCO_3 mit C^{14} verfolgt. Bei normalen Ratten regte Adrenalin die Glykogensynthese aus Glucose an. Ohne Adrenalin zeigten Tiere nach 12 bis 24-stündigem Hungern gewöhnlich kein Leberglykogen. Nach Adrenalingabe konnte Glykogen isoliert werden. Das so gewonnene Glykogen zeigte Radioaktivität, und zwar umso mehr, je länger die Hungerphase dauerte. Bei ihren Untersuchungen der Adrenalinwirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel bei normalen und unterernährten Ratten haben S p i r t o s , S t u e l - k e , H a l m i , L a c k o r e u n d O p i t z (23) eine Zunahme an Leberglykogen festgestellt. Die Blutzuckererhöhung war bei normal ernährten Ratten größer als bei unterernährten Tieren. Die Menge des Muskelglykogens war bei unterernährten größer als bei normal ernährten Versuchstieren. Durch Adrenalin wurde das Muskelglykogen vermindert, wobei unterernährte Ratten eine größere Zunahme an Leberglykogen zeigten als normal ernährte.

Diese Versuchsergebnisse sprechen nicht gegen die leberglykogenmobilisierende Wirkung des Adrenalins und können mit den bereits erwähnten Beobachtungen von C o r i (24) erklärt werden. Die erhöhte Glykogenmobilisierung und der Glukoseabbau nach Adrenalin führt zur Anreicherung der Milchsäure im Blut, die von der Leber abgefangen und zu Glykogen aufgebaut wird, so daß eine Glykogenverschiebung vom Muskel zur Leber stattfindet, obwohl anfangs der Leberglykogengehalt abnimmt. C h i d - s e y und D y e (25) fanden Adrenalin bei pankreatektomierten Hunden, denen Insulin in adäquater Menge für die normale Wirkung gegeben worden war, wirksamer als blutzuckererhöhende Mittel bei normalen Hunden. Die Adrenalinverabreichung wurde nach einigen Stunden von einem hohen Leberglykogen- und niedrigen Glykogenwerten in Leber und Muskel bei pankreatektomierten Hunden gefolgt. Die Verfasser schreiben den erhöhten Leberglykogengehalt einer durch Adrenalin hervorgerufenen erhöhten Insulinausschüttung zu, die auch für den niedrigeren Blutzucker bei normalen Hunden als bei pankreatektomierten Hunden, die ihre Insulinmenge nicht vermehren können, verantwortlich ist.

Zum gleichen Ergebnis kommen G a l a s i n o , P o z z a , C o s t a und F o à (26). Ihre Resultate stimmen darin überein, daß die primären Wirkungen des Adrenalins und des Glukagons Glykogenolyse und Hyperglykämie sind, und daß die erfolgende Zunahme des Leberglykogens und gelegentlich des Muskelglykogens Folge einer sekundären Insulinsekretion sind.

B e r t h e t und J a c q u e s (27) haben dagegen eine Erhöhung des Blutzuckers nach Adrenalin durch Hemmung der Glykogensynthese aus Glukose beschrieben. Leberschnitte von Kaninchen wurden in einem Medium, das reich an K, Glukose und Fructose mit C^{14} war, inkubiert. Adrenalin hemmte die Einverleibung beider Hexosen in Glykogen.

Wenig einheitlich sind die Aussagen über die Wirkung des Adrenalins auf die periphere Glukoseassimilation. Die Versuchsergebnisse von C a n d e l a und C a n d e l a (28) zeigen eine Aktivierung des Glukoseverbrauches in der Skelettmuskulatur, während Insulin hemmend darauf wirkte. Auch in den Experimenten von T u y o s h i H e y o s h i

(29) erhöht Adrenalin die Zuckeraufnahme und die Milchsäureabgabe im normalen Muskel, in weit geringerem Maße im degenerativ-atrophischen Muskel. Insulin erhöht auch die Zuckeraufnahme, aber vermindert die Milchsäureabgabe. Van Itallie, Morgan und Dettl (30) haben an 10 erwachsenen Personen die Wirkung von Adrenalin auf die periphere Glukoseassimilation untersucht. Als Maß für die Glukoseaufnahme der peripheren Zellen galt die kapillär-venöse Differenz. Adrenalin schien die periphere Assimilation der Glukose zu hemmen. Zu gleichsinnigen Ergebnissen kamen Vogel, Vogel und Winter (31). Beim normalen, unvorbehandelten Tier war die arteriovenöse Blutzuckerdifferenz etwa 5 mg%. Adrenalin verkleinerte die Differenz als Ausdruck einer verminderten Glukoseaufnahme durch den Muskel.

Cohen (32) hat die anaerobe Glykose des Rattendiaphragmas 40 bis 60 Minuten nach subkutaner Injektion von 1 mg Adrenalin bestimmt, in der Annahme, daß das Maß der Glykolyse den Glukoseverbrauch in der Skelettmuskulatur des ganzen Körpers widerspiegelt. Der CO_2 -Quotient des Diaphragmas wurde um 29% gehemmt. Bei adrenalektomierten Tieren zeigte Adrenalin eine Hemmung von 31% im Vergleich zu adrenalektomierten Kontrolltieren. Hypophysektomierte Tiere zeigten keinerlei Hemmung. 1949 beschreibt Cohen (33) eine deutliche Hemmung im Diaphragma und eine Förderung der Glykose in Herzmuskelschnitten.

Der Wirkungsmechanismus der durch Adrenalin verursachten Glykogenolyse ist in zahlreichen Experimenten untersucht worden. 1951 beobachteten Cori und Illingworth (34) nach Adrenalin eine auffallende Zunahme des Phosphorylase-a-Gehaltes des Muskels. Adrenalin verhindert das völlige Verschwinden des Enzyms im ermüdeten Muskel und beschleunigt die Resynthese während der Erholung. Varga und Horeny (35) konnten in ihren Versuchen ebenfalls die Aktivitätsminderung der Phosphorylase im ermüdeten Muskel durch Adrenalin rückgängig machen. Leonard (36) hat die Phosphorylase im isolierten Rattendiaphragma aktiviert. In vivo gegebenes Adrenalin vermehrte die Enzymaktivität im Zwerchfell und Musculus rectus femoris. Cortison, Hunger und Adrenalektomie waren ohne Einfluß auf den Adrenalineffekt. Die verminderte Fer-

mentaktivität nach elektrischer Reizung konnte durch vorherige Gabe von Adrenalin verhindert werden. W o r t m a n n und L e o n a r d (37) beschreiben ein kompetitives Eingreifen von Cortison und Adrenalin am gleichen Wirkungsort. Während Cortison die Aktivität der Phosphorylase im Muskel hemmt, steigert Adrenalin die Konzentration des Fermentes und somit die Glykogenolyse. S u t h e r l a n d und W o s i l a i t (38) konnten 9,5 mg Leberphosphorylase durch 0,038 mg des inaktivierten Enzyms in 40 Minuten um 80% inaktivieren, gleichzeitig wird Phosphat freigesetzt. Durch Inkubation von Leberschnitten mit radioaktivem Phosphat konnte dies in die Phosphorylase eingebaut werden, durch Inkubation mit dem inaktivierten Ferment wird die Radioaktivität in das Medium abgegeben. Zusatz von Adrenalin zur inaktivierten Phosphorylase hat deren Reaktivierung unter gleichzeitiger Wiederaufnahme des Phosphates in das Fermentmolekül zur Folge. Der physiologische Mechanismus der Phosphorylaseaktivierung und Inaktivierung ist mit der Abspaltung und Wiederaufnahme von Phosphat verknüpft. S u t h e r l a n d und C o r i (39) schreiben dem Glukagon einen gleichen Wirkungsmechanismus wie dem Adrenalin zu. Die glykogenolytischen Faktoren erhöhen sowohl in vivo als auch in vitro die Konzentration des Glukose-1-Phosphates als Folge der erhöhten Phosphorylaseaktivität. Die Leber enthält ein Enzymsystem, welches ein Gleichgewicht zwischen aktivierter und inaktivierter Phosphorylase hält, das einen schnellen Wechsel in jeder Richtung erlaubt. Dieses Enzymsystem wird durch die glykogenolytischen Faktoren beeinflußt. Auch S c h w a r t z und S o r e n s e n (40) nehmen in der Leber ein phosphorylaseaktivierendes und ein inaktivierendes Ferment an, wobei das aktivierende Ferment Angriffspunkt des Adrenalins ist. C o r n b l a t h (41) erzeugte mit Adrenalin und Glukagon eine fast lineare Zunahme der Phosphorylaseaktivität. B o t , S z i l á g y i und S z a b ó (42) beobachteten nach Adrenalininjektion gleichzeitig mit der Blutzuckererhöhung eine kurz andauernde, aber starke Vermehrung der Leberphosphorylase; die Aktivität der Glukose-6-Phosphatase blieb unverändert. Die Tätigkeit beider Enzyme wurde durch Glukoseinjektion herabgesetzt.

N a k a n o und S e o (43) beschreiben einen Einfluß des Adrenalins auch auf die Glukose-6-Phosphatase und die Hexokinase. Die Hexokinase-Reaktion in einem Aceton-Pulverpräparat aus Rattenleber wurde durch 4×10^{-5} Mol Adrenalin um ca. 30 % gesteigert. 100 Gamma Insulin, die allein ohne Wirkung auf die Glukose-6-Phosphatase waren, hemmten die Aktivitätssteigerung durch Adrenalin. Nach Reinigung der Glukose-6-Phosphatase nach Swanson mit $\text{Al}(\text{OH})_3$ und isoelektrischer Fällung des Fermentproteins bei PH 5,2 mit Acetatpuffer wurden diese Effekte nicht mehr beobachtet. Nähere Analyse zeigte, daß im Homogenat ein Faktor wahrscheinlich von Protein-Natur vorhanden ist, der bei isoelektrischer Fällung mit Acetatpuffer inaktiviert wird und für die Wirkung von Adrenalin verantwortlich ist. C o h e n (31) und W a l l a s (44) machten einheitliche Beobachtungen über eine Aktivitätsminderung der Hexokinase durch Adrenalin. Nach Untersuchungen von C o h e n wurde die anaerobe Glykolyse im Rattendiaphragma nach Injektion von 1 mg/kg Adrenalin gehemmt. Der CO_2 -Quotient wird um 29% vermindert. Keine Hemmung zeigten Muskelextrakte in vitro und hypophysektomierte Tiere. Der Verfasser nimmt an, daß unter Einfluß von Adrenalin die Hypophyse ein hexokinasehemmendes Hormon ausschüttet. W a l l a s (9) hat die Glukoseaufnahme einer in Glukose-Krebs-Ringer-Phosphatlösung inkubierten Zwerchfelhhälfte einer Ratte durch Adrenalin hemmen können. Maximale Hemmung erfolgt durch 1 Gamma/ml Adrenalin. Die prozentuale Hemmung durch 2 Gamma/ml Adrenalin bei 140 mg Glukosekonzentration im Medium war die gleiche wie bei 500 mg% Glukosekonzentration und zwar 25-30%, die von Mannose 47%; die Aufnahme von Fructose war nur bei einer Konzentration von 500 mg% deutlich gehemmt. W a l l a s nimmt eine direkte Wirkung von Adrenalin auf die Hexokinase als wahrscheinlich an.

Bei all jenen Versuchsergebnissen, die auf eine adrenalininduzierte Beeinflussung anderer Fermente als der Phosphorylase hinweisen, ist zu bedenken, inwieweit es sich dabei um eine adaptative Steigerung der Enzymaktivität als Folge der durch die Phosphorylaseaktivitätssteigerung in Gang gesetzten Stoffwechselvorgänge handelt. So läßt sich z.B. eine Erhöhung der Glukose-6-Phosphataseaktivität zwa

los durch die infolge der erhöhten Phosphorylaseaktivität bedingte vermehrte Bereitstellung von Stoffwechselmetaboliten wie Glukose-6-Phosphat erklären. Andererseits könnte gerade diese Glukose-6-Phosphatvermehrung auch die beschriebene Hemmung der Hexokinase, also jenes Fermentes, das zur Phosphorylierung der Glukose führt, erklären. Daß die Steigerung der Glukose-6-Phosphataseaktivität bezüglich des Adrenalinangriffspunktes keine entscheidende Rolle spielt, geht auch daraus hervor, daß alle Autoren der Mobilisierung des Muskelglykogens eine entscheidende Bedeutung für die Hyperglykämie via Coricyclus beimessen. Wie oben erwähnt, fehlt aber gerade dem Muskel die Glukose-6-Phosphatase, so daß eine Aktivierung dieses Fermentes für den Wirkungsmechanismus nicht entscheidend sein dürfte.

Unter Berücksichtigung aller bisher diskutierten Befunde kann gesagt werden, daß die Adrenalin-Hyperglykämie wohl in erster Linie durch eine vermehrte Muskel- und Leberglykogenolyse zustande kommt. Dabei wirkt Adrenalin offensichtlich durch eine Steigerung der Leber- und Muskelphosphorylaseaktivität glykogenolytisch und damit blutzuckererhöhend.

Vielfach untersucht ist die gegensätzliche Wirkung von Adrenalin und Insulin und die gegenseitige Beeinflussung ihrer Sekretion. F r i t z , S h a t t o n , M o r t o n und L e v i n e (45) konnten in Versuchen an Hunden die Abnahme der Glukose aus dem extrazellulären Raum unter Insulingaben durch Adrenalin hemmen. Der Effekt blieb beim Fehlen von Adrenalin aus. Die Insulinwirkung auf Galaktose wurde durch Adrenalin nicht beeinflußt. Adrenalin schien den Stoffwechseleffekt von Insulin zu stören. Durch fortlaufende intravenöse Injektion von 1/55 mg/kg Adrenalin bei Kaninchen und Verabreichung von Insulin und Glukose wird die Zuckermenge, die notwendig ist, um den Blutzuckerspiegel konstant zu erhalten, erniedrigt (de D u v e , H e r s und B o u c h a e r t (46)). Auch T u e r k i s c h e r und W e r t h e i m e r (47) konnten die Insulinwirkung durch Adrenalin hemmen. Diabetische Ratten sind unfähig, Glykogen in Fettgewebe zu synthetisieren, die Fähigkeit wird durch Insulin wiedererlangt, durch gleichzeitige Injektion von Adrenalin

wird der Insulineffekt aufgehoben. B o z o v i c ,
L e u p i n und V e r z ä r (48) hemmten die Glykogenab-
lagerung, die in Ringerlösung und Glukose stattfand, völ-
lig durch 0,05 mg% Adrenalin.

Die Versuchsergebnisse aller Autoren beweisen eine vermehrte Adrenalinsekretion aus dem Nebennierenmark nach Insulininjektion, wobei nicht Insulin, sondern die durch Insulin verursachte Hyperglykämie den wirksamen Faktor bildet. Schon 1924 beschreibt A b e (49) die Stimulierung der Adrenalinsekretion während der Insulinhypoglykämie die erfolgte Adrenalinsekretion ist so groß, daß sie ohne Insulin eine erhebliche Hyperglykämie verursachen würde. Manchmal setzte die Adrenalinsekretion unmittelbar nach der Insulininjektion ein, oft aber erst, wenn die Hypoglykämie voll ausgebildet war. Denervierte Nebennieren zeigten nach Insulininjektion keine erhöhte Adrenalinsekretion mehr, obwohl die Hypoglykämie wie gewöhnlich erfolgte. Die Sekretion des Adrenalins galt als ein Beweis für eine allgemeine sympathische Stimulation. C a n n o n , M c I v e r und B l i s s (60) zeigten, daß eine Blutzuckerkonzentration unterhalb eines kritischen Punktes eine sympathische Aktivität mit Nebennierensekretion auslöst und gleichzeitig Zucker aus der Leber mobilisiert wird. Es gelang H ö k f e l t (51), an Katzen und C r i e r und K l e p p i n g (52) an Hunden die Abnahme der Adrenalin-konzentration in den Nebennieren nach Insulininjektion zu bestimmen. H ö k f e l t fand 9 Stunden nach Injektion von 2-10 E/kg Insulin praktisch alles Adrenalin aus den Nebennieren ausgeschüttet.

W e i l - M a l h e r b e und B o n e (53) beschreiben zwar eine verstärkte Adrenalinsekretion nach Insulin, die nicht durch das Insulin, sondern durch die Hypoglykämie verursacht wird, beobachteten aber einen Abfall der adrenergischen Amine im Plasma, der sich fast ausschließlich auf das Adrenalin bezieht. Unter Wirkung von Insulin war die Fixation von Adrenalin in den Geweben verstärkt. Die vermehrte Sekretion von Adrenalin soll offenbar die Erniedrigung des Plasma-Adrenalin-Spiegels kompensieren und ist eine Folge der Hypoglykämie. 1954 fanden dieselben Verfasser nach intramuskulärer Insulininjektion beim Menschen einen Abfall des Adrenalinwertes im Plasma um ca

65% innerhalb einer halben Stunde, dann einen langsamen Wiederanstieg. Nach intravenöser Insulininjektion fiel das Adrenalin im Plasma in 5 Minuten um 50% und erreichte nach 90 Minuten wieder den Ausgangswert. Nach intravenöser Glukoseinjektion zur Beendigung des hypoglykämischen Schocks stieg der Adrenaliningehalt innerhalb von 5 Minuten um mehr als 100% und fiel in einer Stunde wieder bis zum Normalwert. Nach intravenöser Insulininjektion kam es im Plasma zu einer vorübergehenden Erhöhung der arterio-venösen Differenz der AdrenalinKonzentration. Die Verfasser nehmen an, daß Insulin die Nutzbarmachung des kreisenden Adrenalins für die Phosphorylasereaktion vermehrt. H o l z b a u e r und V o g t (54) erhielten nach intravenöser Insulininjektion bei einer Versuchsperson und zwei Hunden eine Erhöhung des Adrenaliningehaltes des venösen Blutes von mehreren Stunden Dauer. Auch die Versuchsergebnisse von M i l l a r (55) stehen im Gegensatz zu denen von W e i l - M a l h e r b e und B o n e . An 5 gesunden Studenten und 4 Hunden konnte er während der Insulinhypoglykämie (1,7-2,4 E/kg intravenös) eine Erhöhung der AdrenalinKonzentration im peripheren Venenblut beim Menschen von 0,37 auf 2,3 y/l, beim Hund von 0,51 auf 4,11 y/l feststellen. Glukoseinjektion führte zu einem rapiden Abfall des Adrenaliningehaltes im Durchschnitt beim Hund auf 0,13 y/l, beim Menschen auf 0,06 y/l. Die Ergebnisse von K a r g (56) sprechen ebenfalls dafür, daß ein hoher Blutzuckergehalt die Adrenalinsekretion zurückdrängt. Er konnte durch einen künstlich hochgehaltenen Blutzuckerspiegel den Insulineffekt verhindern. Bei Katzen fand D u n é r (57) nach Injektion von 10 E/kg Insulin ein Absinken des Blutzuckers mit gleichzeitigem Anstieg der Adrenalinsekretion bis auf das Zehnfache. Mit Wiedererhöhung des Blutzuckers fiel der Adrenaliningehalt ab. Auch hier sind die Beobachtungen von W e i l - M a l h e r b e und B o n e (58) gegensätzlich. In ihren Experimenten fanden sie nach Glukosezufuhr eine Steigerung der Adrenalinsekretion im menschlichen Plasma. Wurde 15 Minuten nach der Glukosezufuhr 0,1 E Insulin gegeben, so hob Insulin die Erhöhung des Adrenalinspiegels auf.

1953 führte D u n é r (59) eingehende Untersuchungen über den Einfluß des Blutzuckerspiegels auf die Adrenalin-

sekretion durch. Er bestimmte den Adrenalingehalt des venösen Blutes der linken Nebennierenvene einer Katze. Der Blutzuckerspiegel war zu Beginn 70-105 mg%, die Adrenalin- und Noradrenalin-Ruhesekretion $14 \pm 4,3 \text{ mg/Min/kg}$ beziehungsweise $69,7 \pm 11,5 \text{ mg/Min/kg}$, der Anteil von Adrenalin $14 \pm 4,8\%$. Nach Erhöhung des Blutzuckerspiegels mit 20%iger Glukoselösung nahm die Nebennierensekretion ab, der Blutzucker war jetzt 500 mg%, der Adrenalingehalt nur noch 10%, der Noradrenalingehalt noch 57% des Ruhewertes. Mit Abnahme des Blutzuckers trat Normalisierung der Katecholaminwerte ein. In einer weiteren Versuchsreihe experimentierte er mit denervierten Nebennieren, um zu bestimmen, ob der Blutzucker direkt oder auf nervalem Wege das Nebennierenmark beeinflusst. Nach Erhöhung des Blutzuckers kam es jetzt zu keiner deutlichen Änderung des Adrenalinwertes. Es wurde der Kopf einer Katze isoliert vom Blut einer Spenderkatze durchströmt. Die Erhöhung des Blutzuckers im Gehirn der Katze führte zum Abfall des Adrenalingehaltes auf 28% des Ausgangswertes. Wurde mittels einer Kanüle 0,05 ccm 1%ige Glukoselösung in den Hypothalamus injiziert, so wurde der Adrenalingehalt auf 41% gesenkt. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß im Gehirn eine Art von Chemorezeptoren existiert, welche je nach der Höhe des Blutzuckerspiegels die Abgabe von Adrenalin aus dem Nebennierenmark regulieren.

Mit sehr verschiedenen Versuchsanordnungen haben alle Autoren zeigen können, daß die durch Insulin verursachte Hypoglykämie – und nicht etwa das Insulin als solches – zu einer vermehrten Adrenalinsekretion aus dem Nebennierenmark führt, wobei die Stimulation nicht direkt, sondern auf nervalem Wege erfolgt. Dementsprechend wurde in fast allen Versuchen der Plasma-Adrenalin Spiegel erhöht gefunden.

E i g e n e V e r s u c h e

1. Versuchsgruppe:

Einmalige Gabe von Adrenalin bei intakten Ratten

Es wurden 5 weiße männliche Ratten mit einem Gewicht von 160 bis 220 g für die Versuche verwandt. In Evipan-narkose mit 20 mg/100 g Tier wurde die Femoralvene freigelegt, und in einer einmaligen Injektion 1 Gamma Adrenalin/Tier in 0,5 cm³ physiologischer Kochsalzlösung im Verlauf von einer Minute appliziert. Vor und in Abständen von 10', 20', 30', 40' und 50' Minuten nach der Injektion wurde Blut aus dem dekupierten Schwanz entnommen. Der Blutzucker wurde nach H a g e d o r n - J e n s e n (60) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 und Abbildung 1 dargestellt.

Nach einmaliger Adrenalininjektion von 1 Gamma bei intakten Ratten steigt der Blutzucker im Mittel um 22 mg% mit einem Maximum nach 10 Minuten, er fällt dann unter seinen Ausgangswert, dessen Höhe in den meisten Fällen nach 25 Minuten wieder erreicht wird, und zeigt dann bis Versuchsende eine Tendenz zur Normalisierung. Während die Höhe des Blutzuckeranstieges und der Zeitpunkt des Maximums bei fast allen Tieren gleich sind, sind Ausmaß und zeitlicher Verlauf der Gegenregulation sehr unterschiedlich.

H r u b e t z (61) sowie G o l b e r s und R a t n i e c e (62) beschreiben bei Ratten nach subcutaner Adrenalininjektion von 0,4 mg/kg einen Blutzuckeranstieg mit einem Maximum nach 1,5 Stunden, der nach 5 Stunden noch nicht zum Normalwert zurückgekehrt ist. Mit steigender Adrenalindosis von 0,05 mg/kg steigt der Blutzucker proportional mit der Adrenalindosis bis zu einer Höhe von 0,2 mg/kg. Bei noch größeren Dosen flachte sich die Kurve ab.

Die von unseren Ergebnissen abweichenden Befunde können auf der verschieden starken Dosis und der Applikationsmethode beruhen.

Das Absinken des durch Adrenalin erhöhten Blutzuckers, manchmal sogar deutlich unter den Ausgangswert, muß einer

Gewicht in g	200	165	200	185	175	Mittelwert
	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%
Leerwert	96	103	110	94	92	99
10'	122	124	125	115	119	121
20'	110	101	101	101	121	107
30'	74	99	97	95	85	90
40'	85	95	101	85	79	87
50'	77	103	95	94	97	93

T a b e l l e 1

gegenregulatorischen Insulinausschüttung zugeschrieben werden. Eine erhöhte Insulinsekretion nach Adrenalin konnten auch *Chidsey* und *Dye* (63) bei Hunden nachweisen. Bei normalen Hunden war die Blutzuckererhöhung nach Adrenalin geringer als bei pankreatektomierten Hunden, die kein Insulin ausschütten konnten.

Galansino, *Pozza*, *Costa* und *Foà* (64) führen die Zunahme des Leberglykogens nach Adrenalininjektion auf eine sekundäre Insulinsekretion zurück.

Valerio und *Polosa* (65) erhielten nach Adrenalininjektionen bei gesunden Personen keine Blutzuckererhöhungen in den ersten Minuten, während bei diabetischen Personen sofortige Hyperglykämie eintrat. Sie begründen darauf ihre Theorie, daß bei gesunden Personen Adrenalin eine unmittelbare Ausschüttung von Insulin verursacht oder Adrenalin durch Fermente zerstört wird. Allerdings ist auch zu erwägen, ob nicht infolge der bei Diabetikern - besonders in der Acidose - oft gesteigerten Glukose-6-Phosphataseaktivität (*Renold* (66)) eine höhere Bereitschaft der Leber besteht, von vornherein mehr Glukose in der Zeiteinheit freizusetzen.

VERSUCHE AN NICHT ADRENALEKTOMIERTEN TIEREN

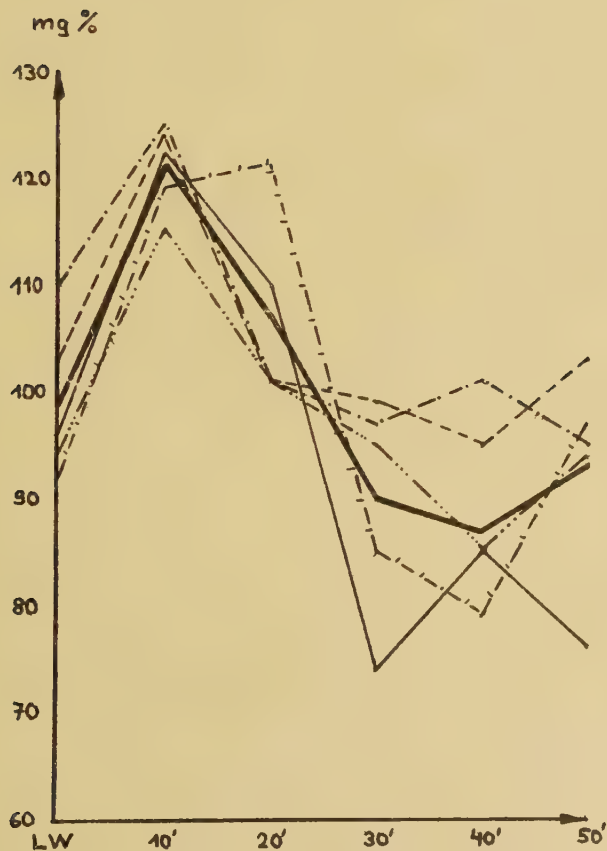


ABBILDUNG 1

Für eine durch Adrenalin verursachte sekundäre Insulinsekretion sprechen auch die Versuchsergebnisse von Greuel und Sachsse (67). Bei gesunden Personen fanden diese Autoren nach Injektion von 0,01 mg/kg Adrenalin eine Blutzuckererhöhung von 62,5 mg% mit einem Maximum nach 45 Minuten und folgender Hypoglykämie. Bei diabetischen Patienten fehlte der hypoglykämische Effekt.

Beim Wiederanstieg des Blutzuckers mag eine Adrenalinsekretion des Nebennierenmarkes infolge der dann bestehenden Hypoglykämie beteiligt sein.

2. Versuchsgruppe:

Einmalige Gabe von 1 Gamma Adrenalin bei adrenalectomierten Ratten

Den Ratten wurden 48 Stunden vor den Versuchen in Äthernarkose beide Nebennieren entfernt. Um ein Absinken der Na- und Cl-Ionen sowie des Blutzuckers zu vermeiden, wurden sie mit Haferflocken, Zucker und physiologischer Kochsalzlösung ernährt. Im Verlauf von einer Minute wurde 1 Gamma Adrenalin pro Tier in 0,5 cm³ physiologischer Kochsalzlösung in die Vena femoralis injiziert. Das Blut wurde zu denselben Zeitpunkten vor und nach der Injektion wie in der ersten Versuchsgruppe entnommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 und Abbildung 2 aufgeführt.

Die adrenalectomierten Ratten zeigen nach einmaliger Adrenalininjektion eine viel größere Streuung der Blutzuckerwerte als die intakten Ratten. Der Leerwert des Blutzuckers liegt im Mittel um 10 mg% tiefer. Das Maximum ist bei fast allen Tieren nach 10 Minuten erreicht, liegt aber um ca. 15 mg% tiefer als bei nicht adrenalectomierten Tieren. Vom Maximum aus erfolgt ein stetiger, langsamer Abfall. In den meisten Fällen ist 50 Minuten nach der Injektion der Normalwert noch nicht erreicht.

Als Ursache für den etwas geringeren Blutzuckeranstieg nach Adrenalin und die von vornherein niedrigeren Blutzuckerausgangswerte bei adrenalectomierten Tieren kann zunächst eine zusätzliche Adrenalinausschüttung aus dem Nebennierenmark bei intakten Ratten diskutiert werden, die bei adrenalectomierten Tieren naturgemäß fehlt. Schlierf (68) hat in seinen Untersuchungen zeigen

Gewicht in g	140	160	165	160	170	Mittelwert
	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%
Leerwert	89	106	80	88	77	88
10'	109	144	95	77	104	106
20'	105	141	115	102	98	104
30'	104	113	102	101	91	102
40'	98	108	102	92	84	98
50'	97	88	97	95	77	91

T a b e l l e 2

können, daß im Gegensatz zu adrenalektomierten Tieren bei Adrenalindauerinfusion schon während der Adrenalinverabreichung eine Hyaluronidasehemmung sichtbar wird. Diese kann nach den erwähnten Untersuchungen von M a t h i e s (69) nur als zusätzliche Adrenalinfreisetzung aus dem Nebennierenmark erklärt werden.

Ein Einfluß von experimentell applizierten Adrenalin auf die Nebennierenmarkfunktion konnte von K a i n z (70) durch Bestimmung des Katecholamingehaltes der Nebennieren indirekt sichtbar gemacht werden. Er fand einen signifikanten Anstieg des Katecholamingehaltes mit nachfolgendem Abfall auf das Normalniveau. Aus diesem Verlauf ist eine Katecholaminfreisetzung zu ersehen, wie sie auch von M a t h i e s (71) nach Phenylbutazon und Oestroneulfat angenommen wurde, deren hyaluronidasehemmende Wirkung als Nebennierenmarkfunktion auch durch weitere Untersuchungen sichergestellt wurde. Für eine zusätzliche Katecholaminausschüttung nach Adrenalininjektion sprechen sich auch M a l o r n i (72) und F o r s t (73) aus, während B o r b e r g und Mitarbeiter (74), T o u r n a d e und C h a b r i o l (75), S u g a w a r a und Mitarbei-

VERSUCHE AN ADRENALEKTOMIERTEN TIEREN

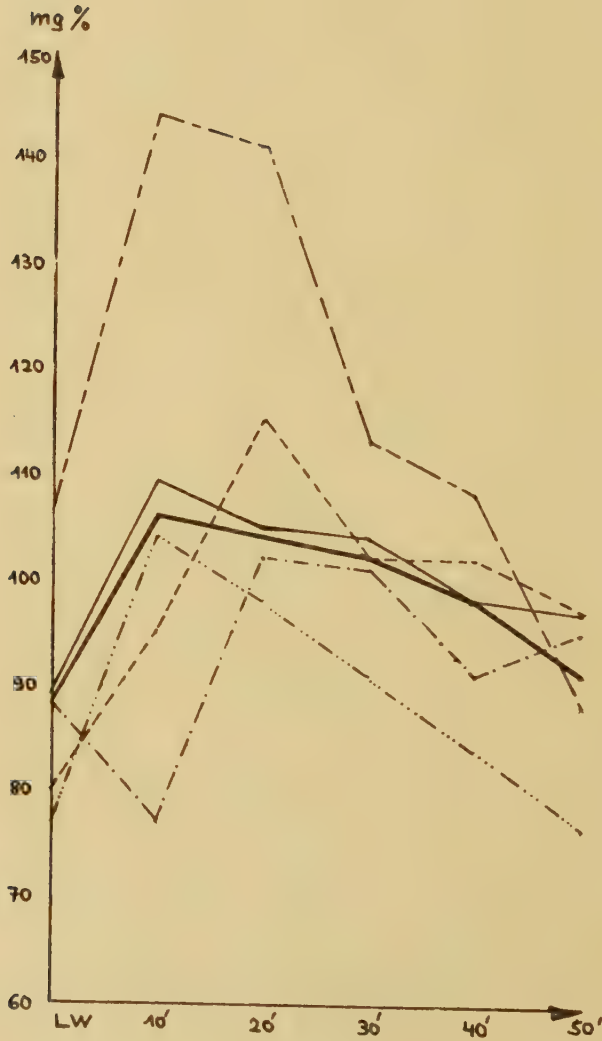


ABBILDUNG 2

ter (76) sowie B r a u c h und Mitarbeiter (77) eine Adrenalinausschüttung durch injiziertes Adrenalin ablehnen. K i n g und M a r r a z z i (78) haben sogar eine Hemmung der Adrenalinsekretion nach arterieller Adrenalininjektion gefunden. B l o o m und R u s s e l l (79) beschreiben im Einklang mit unseren Befunden ebenfalls bei adrenaletomierten Ratten einen geringeren Blutzuckeranstieg als bei intakten Kontrolltieren. Sie fanden aber ein gleiches Verhalten in Bezug auf den Blutzucker bei normalen und demedullierten Ratten. Daraus wäre zu schließen, daß das Fehlen der Nebennierenrinde für den geringeren Blutzuckeranstieg bei adrenaletomierten Tieren nach Adrenalininjektionen verantwortlich zu machen ist. Obwohl nach H u n t e r , B a y l i s s und S t e i n - b e c k (80) sowie nach T h o r n (81) Adrenalin nicht zu einer Cortisonausschüttung führen soll, dürften V o g t (82,83), G e r s h b e r g und Mitarbeiter (84), L o n g (85), L o n g und F r e y (86), G o d o w s - k i (87), R e c e n t und Mitarbeiter (88), H e c h - t e r (89), F o r t i e r und Mitarbeiter (90), M c D e r m o t t und Mitarbeiter (91) die heute gültige Lehrmeinung einer Nebennierenrindenhormonausschüttung auf dem Weg über die Hypophyse nach Adrenalinapplikation vertreten. Nach den genannten Versuchen von B l o o m und R u s s e l l kann demnach der geringere Blutzuckeranstieg nach Adrenalingabe bei adrenaletomierten Tieren durch das Fehlen der hyperglykämisierenden Wirkung der Glukokortikoide erklärt werden.

Der nur verzögerte Blutzuckerabfall mag darauf beruhen, daß der Blutzuckeranstieg nicht groß genug ist, um eine so starke Insulinausschüttung wie bei den Tieren der ersten Versuchsgruppe hervorzurufen. Diese Erklärung wird durch das Verhalten eines Versuchstieres besonders unterstützt. Der Blutzuckerleerwert war bei dieser Ratte aus unbekannten Gründen sehr hoch und stieg nach der Injektion auf 144 mg% an. Dadurch wurde anscheinend eine heftige Insulingegenreaktion ausgelöst, die den Blutzucker deutlich unter den Ausgangswert senkte. Als mitwirkender Mechanismus beim Wiederaufstieg des Blutzuckers nach dem gegenregulatorischen Abfall unter das Normalniveau bei intakten Ratten ist ebenfalls die Glukokortikoidausschüt-

tung aus der Nebennierenrinde als sekundäre Folge der Adrenalinwirkung zu diskutieren, die bei adrenaletomierten Tieren fehlt.

3. Versuchsgruppe:

Adrenalin-Dauerinfusion bei intakten Ratten

Versuchsobjekte waren wiederum weiße, männliche Ratten, denen Adrenalin während 2 Stunden in die freigelegte Femoralvene injiziert wurde, in der ersten Minute 1 Gamma und während jeder folgenden Minute 0,5 Gamma in 0,05 cm³ physiologischer Kochsalzlösung. Während der ersten Stunde wurde in Zeitintervallen von 10 Minuten, in der 2. Stunde von 20 Minuten und nach Absetzen der Infusion in Abständen von 10 Minuten 50 Minuten lang Blut zur Zuckerbestimmung aus der Schwanzvene entnommen.

Der Blutzucker steigt sehr hoch bis zum Absetzen der Infusion an und fällt auch dann nicht abrupt ab. 50 Minuten nach Beendigung der Adrenalinzufuhr ist der Blutzuckerspiegel noch sehr hoch, und in keinem der Fälle ist der Ausgangswert erreicht. 30 - 50 Minuten nach Infusionsbeginn zeigen fast alle Tiere eine Stufe im Kurvenverlauf im Sinne einer vorübergehenden Blutzuckersenkung, durch die der kontinuierliche Anstieg kurzfristig unterbrochen wird. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 3 und Abbildung 3 zu entnehmen.

Der hohe Blutzuckeranstieg beruht möglicherweise auf einem Nachlassen der Insulinsekretion durch Überforderung des Inselapparates. Nach Absetzen der Adrenalinzufuhr bewirkt diese funktionelle Beeinträchtigung der Insulinbildung eine Verzögerung der Blutzuckernormalisierung. Inwieweit die noch vorhandenen Nebennieren in diese Versuchsanordnung für den verzögerten Blutzuckerabfall mit verantwortlich sein können, ist aus Versuch 4 ersichtlich. Die Stufen im Kurvenverlauf des Blutzuckeranstieges werden als ein heftiger Versuch einer Insulingegenregulation angesehen, die bei der fortlaufenden Adrenalinzufuhr den Blutzucker aber auf die Dauer nicht wirksam zu senken vermag. Außerdem kann für dieses Verhalten die nur stoßweise erfolgende Adrenalinsekretion aus dem Nebennierenmark zur Erklärung herangezogen werden. Die Stufentiefe

Gewicht in g	185	205	205	200	215	165	Mittelwert
	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%
Leerwert	95	97	120	105	114	61	99
10'	99	97	122	-	112	142	115
20'	109	88	138	123	128	171	126
30'	115	108	152	132	140	187	139
40'	117	163	161	139	163	207	158
50'	122	136	179	139	167	228	162
60'	113	134	199	150	176	233	168
80'	95	117	215	-	165	241	171
100'	81	117	206	161	190	237	165
120'	84	127	215	157	218	231	172
130'	79	110	210	113	275	237	170
140'	95	94	197	164	242	237	162
150'	79	97	179	99	208	226	148
160'	75	96	175	95	211	214	144
170'	74	79	177	81	-	214	125

T a b e l l e 3

entspräche dann einem Fehlen der zusätzlichen Adrenalinsekretion. Nach den in der 2. Versuchsreihe diskutierten Ergebnissen ist dieser Wirkungsmechanismus jedoch unwahrscheinlich.

4. Versuchsreihe:

Adrenalin-Dauerinfusion bei adrenaletomierten Ratten

Den wie in Versuch 2 adrenaletomierten und nachbehandelten Ratten wurde 48 Stunden nach der Adrenaletomie während 2 Stunden Adrenalin injiziert, in der 1. Minute

1 Gamma und in jeder folgenden Minute 0,5 Gamma wie in Versuch 3. Blut wurde zur Glukosebestimmung 10', 20', 30', 40', 50', 60', 80', 100' und 120' Minuten nach Beginn der Injektion und 10', 20', 30', 40' und 50' Minuten nach Absetzen der Infusion entnommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 und Abbildung 4 aufgeführt.

Die Werte zeigen eine große Streuung. Der Leerwert liegt im Mittel um 10% tiefer verglichen mit den Werten in Versuch 3 bei intakten Ratten. Der Blutzucker steigt weniger und zeigt schon vor Beendigung der Adrenalinzufuhr

Gewicht in g	170	175	170	170	190	220	Mittelwert
	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%
Leerwert	104	106	115	119	93	118	109
10'	106	104	131	122	114	125	117
20'	120	150	157	154	128	158	145
30'	139	143	145	175	125	137	144
40'	138	150	186	206	155	123	160
50'	141	177	182	200	149	-	170
60'	150	175	217	230	167	182	187
80'	164	181	222	266	176	248	210
100'	166	211	238	272	176	287	225
120'	166	221	232	274	232	289	234
130'	159	240	222	251	225	287	231
140'	146	224	215	245	220	287	223
150'	139	215	200	245	220	279	216
160'	127	195	200	243	211	283	210
170'	127	199	179	259	207	281	209

T a b e l l e 4

eine deutliche Tendenz zum Absinken. In 50 Minuten nach Infusionsende fällt der Blutzucker in vielen Fällen bis zum Ausgangswert und unter diesen. Die charakteristische Stufe, die bei fast allen nicht adrenalektomierten Tieren in Versuch 3 gefunden wurde, fehlt hier.

Der geringere Blutzuckeranstieg ist dem Fehlen der Rindenglukokortikoide und mit Vorbehalt auch der Adrenalinmehrsekretion durch die Nebennierenextirpation zuzuschreiben. Durch die geringere Blutzuckererhöhung wird die Insulingegenreaktion nicht so sehr in Anspruch genommen, so daß sie sich schon vor Absetzen der Adrenalinzufuhr durchzusetzen vermag und nach Beendigung der Infusion noch fähig ist, den Blutzucker in 50 Minuten bis zur Höhe des Ausgangswertes und teilweise sogar noch unter diesen zu senken. Das ist umso leichter möglich, da jetzt keine Glucocorticoidausschüttung und Adrenalinsekretion aus der eigenen Nebenniere erfolgen, die in Versuch 3 bei intakten Ratten den Blutzuckerabfall verzögern.

Es bedarf einer Erklärung, warum die an adrenalektomierten Tieren gewonnenen Ergebnisse in der statistischen Auswertung (s.u.) nicht gesichert werden konnten. Bei nicht adrenalektomierten Tieren bewirkt eine Verabreichung von Adrenalin eine starke und bei den einzelnen Tieren annähernd gleichsinnig verlaufende Blutzuckersteigerung. Bei adrenalektomierten Tieren bewirkt die Verabreichung von Adrenalin verschiedene Verhaltensweisen der einzelnen Blutzucker-Kurven. Mit Sicherheit kann nur gesagt werden, daß das Niveau dieser Kurven niedriger liegt als der Durchschnitt bei den Kurven der nicht adrenalektomierten Tiere.

Als Erklärung kann angeführt werden, daß bei den nicht adrenalektomierten Tieren die Nebenniere noch vorhanden ist und somit auch die Bildungsstätte der blutzuckersteigernden Glucocorticoide der Nebennierenrinde sowie auch das Adrenalin. Die zusätzliche Verabreichung eines blutzuckersteigernden Hormones (Adrenalin) führt also bei nicht adrenalektomierten Tieren zu einer stärkeren Blutzuckersteigerung als bei adrenalektomierten Ratten. Entscheidend ist nun die Frage, warum bei den nicht adrenalektomierten Ratten ein relativ einheitli-

mg%

28

VERSUCHE AN NICHT ADRENAL EKTOMIERTEN TIEREN

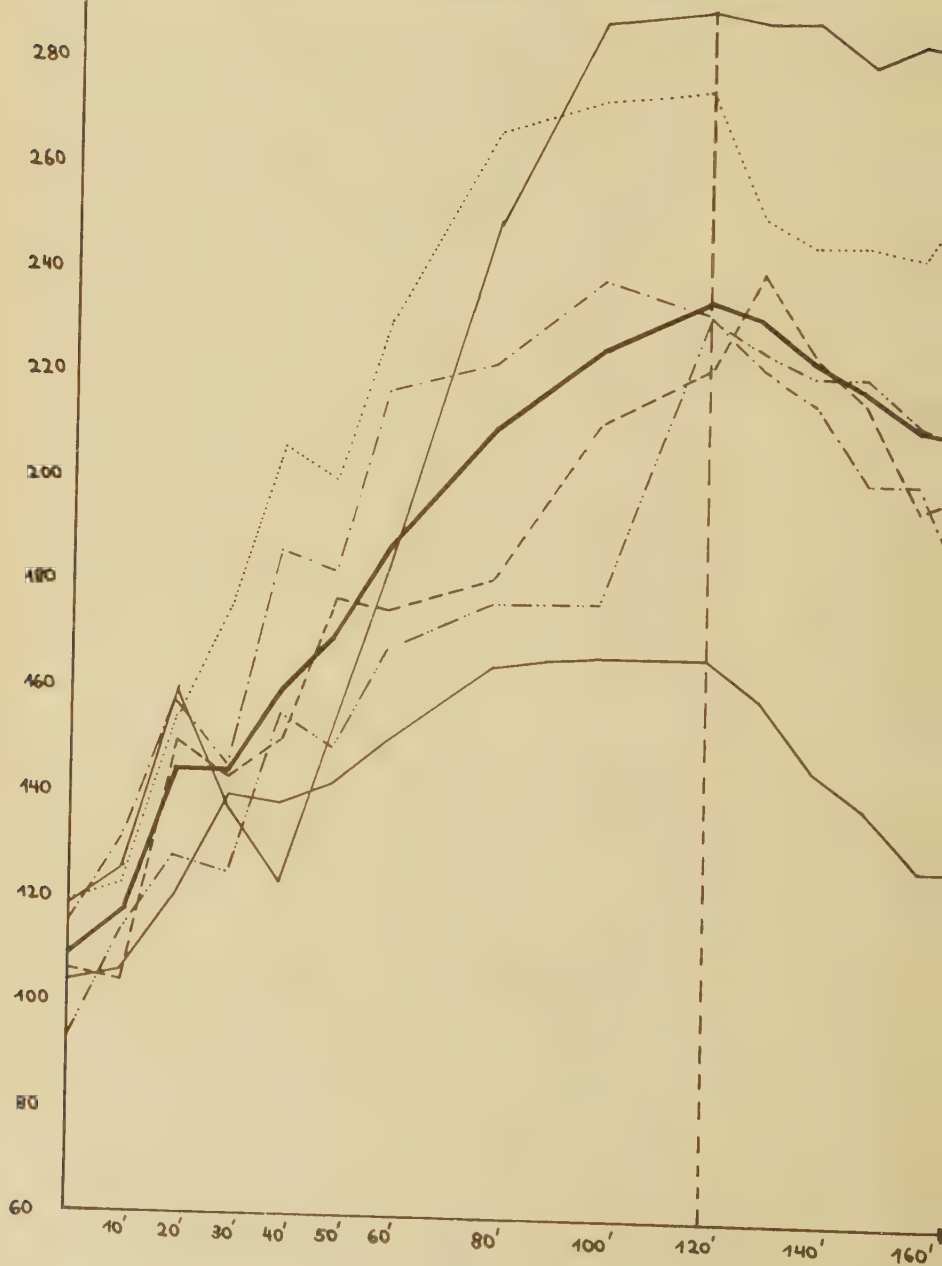


ABBILDUNG 3

VERSUCHE AN ADRENALEKTOMIERTEN TIEREN

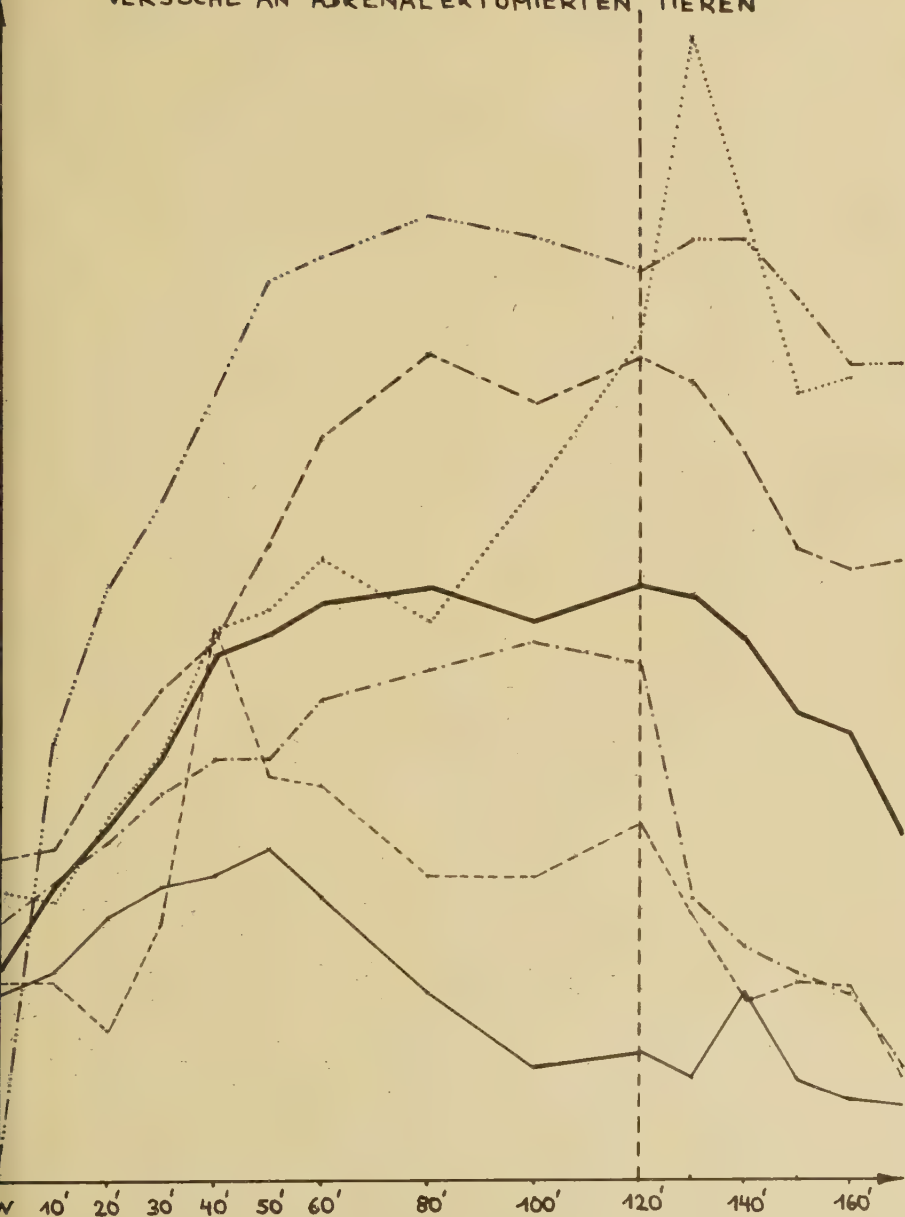


ABBILDUNG 4

ches Verhalten, bei den adrenalektomierten hingegen eine so starke Streuung vorhanden ist. Daß diese Streuung nicht zufällig war, erhärteten wir durch zwei zusätzliche Versuche an adrenalektomierten Tieren (Tabelle 5, Abbildung 5, Ergebnisse nicht statistisch ausgewertet), die einen ähnlich divergierenden, von dem Verhalten der nicht adrenalektomierten Tiere abweichenden Verlauf der Blutzuckerkurven zeigten. Ob es bei adrenalektomierten Tieren noch zu einer stärkeren Blutzucker-Steigerung nach Adrenalin-Gaben kommen kann, dürfte weitgehend davon abhängen, über welche Glykogen- d. h. Reservezuckervorräte die Leber noch verfügt.

Gewicht in g	180	200
	mg%	mg%
Leerwert	92	116
10'	96	103
20'	118	103
30'	113	124
40'	143	141
50'	136	141
60'	136	140
80'	140	144
100'	136	156
120'	110	172
130'	101	163
140'	96	167
150'	92	154
160'	83	145
170'	88	

T a b e l l e 5

An sich haben adrenalinektomierte Tiere in dem Bestreben den Blutzucker nicht zu weit absinken zu lassen, sicherlich geringere Glykogenreserven der Leber als normale Tiere. Das erklärt sich unter anderem daraus, daß hier ja die Glucocorticoide fehlen, die ihrerseits über

eine Steigerung der Glukosenneubildung aus Eiweiß ebenfalls für eine Steigerung des Blutzuckers sorgen können.

Wenn also adrenalektomierte und nicht adrenalektomierte Tiere zu Versuchsbeginn keine allzu unterschiedlichen Blutzuckerwerte haben, so sagt dies dennoch nichts über die Fähigkeit aus, im Laufe des Versuches glukonegenetisch oder glykogenolytisch Glukose neu zu bilden. Es muß aber angenommen werden, daß die Leberglykogenkapazität der einzelnen Tiere recht unterschiedlich ist. Bei den nicht adrenalektomierten Tieren dürften viel einheitlichere Verhältnisse vorliegen, da ja bei diesen zu Versuchsbeginn kein Grund bestand, die Leberglykogenreserven zur Blutzuckersteigerung anzugreifen. Wir glauben, daß sich aus diesen Überlegungen zwangsläufig ergibt, warum das Verhalten der adrenalektomierten Tiere nach Adrenalin-Belastung sich so verschieden äußern kann. Es ist letztlich abhängig von den bei den adrenalektomierten Tieren unterschiedlich großen Leberglykogenreserven. In all diese Überlegungen spielt ferner mit hinein, inwieweit das Pankreas - um die Blutzuckersteigerung auszugleichen - Insulin ausschüttet. Bei den nicht adrenalektomierten Tieren reichen die augenblicklich verfügbaren Insulinvorräte offenbar in keinem der Fälle dazu aus, eine entsprechende Gegenregulation auszulösen. Das zeigt sich an dem konstanten Blutzuckeranstieg bei praktisch allen Tieren bis zum Versuchsende. Bei den adrenalektomierten Tieren ist der Blutzuckeranstieg aus den genannten Gründen von vornherein geringer. Deshalb vermögen einige Tiere durch gegenregulatorische Insulinausschüttung je nach ihrem Insulinbildungsvermögen viel, andere Tiere weniger Insulin auszuschütten. Nur bei diesen Versuchsanordnungen, also bei einer nicht zu starken Beanspruchung der Pankreas-B-Zellen durch eine zu hohe Blutzuckersteigerung, vermag man an Hand der verschiedenen starken gegenregulatorischen Blutzuckersenkungen die unterschiedliche Kapazität der Insulinbildungsstätten der verschiedenen Tiere zu erkennen.

Auch die nicht adrenalektomierten Tiere haben sicherlich eine verschiedene Insulinbildungsfähigkeit. Sie kommt aber deswegen nicht so sichtbar zum Ausdruck, weil durch die stärkere Blutzuckersteigerung die Inselbeanspruchung so groß ist, daß es auch bei maximaler Insulin-

VERSUCHE AN ADRENALEKTOMIERTEN TIEREN

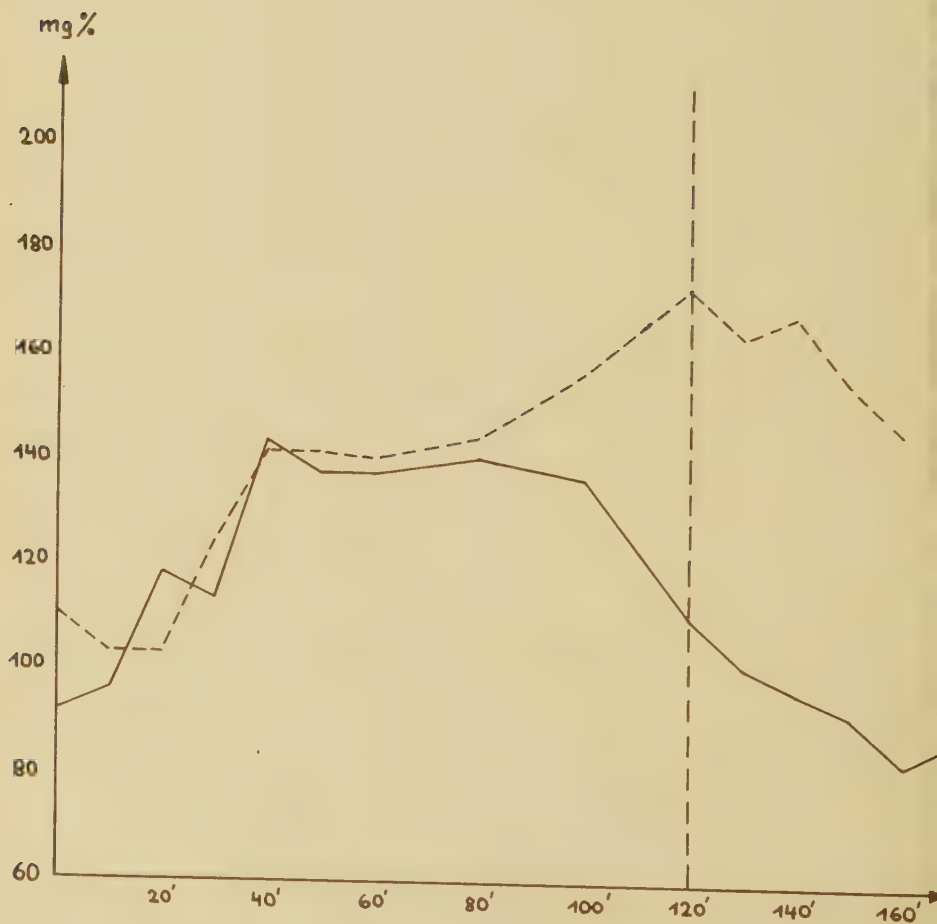


ABBILDUNG 5

ausschüttung während des Versuches nicht zu wesentlichen Blutzuckersenkungen kommt.

Zusammenfassend meinen wir, daß es bei den adrenalektomierten Tieren wegen ihres von vornherein verschiedenen nicht abschätzbaren Leberglykogengehaltes und wegen der - je nach Insulinbildungsvermögen - verschiedenen Fähigkeit, Insulin auszuschütten - zu einem unterschiedlichen Verhalten, d.h. zu einer Streuung der Blutzuckerkurven kommen muß. Dafür spricht, daß sich die Ergebnisse der Versuche an adrenalektomierten Tieren nicht statistisch sichern lassen, im Gegensatz zu den Versuchen an nicht adrenalektomierten Tieren, bei denen ein mehr konformes Verhalten zu erwarten ist.

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

1. Methodik der statistischen Auswertung

Zur Kennzeichnung des Verhaltens der Versuchstiere zu den einzelnen Zeitpunkten eines Versuches errechneten wir für jeden Zeitpunkt t den Mittelwert $\bar{x}(t)$ und die Varianz $s^2(t)$ der zu diesem Zeitpunkt beobachteten Meßwerte. Aus der Varianz $s^2(t)$ errechneten wir dann einen Schätzwert für die Streuung $s_{\bar{x}}(t)$ des jeweiligen Mittelwertes $\bar{x}(t)$. Diese Werte sind in den Tabellen 6-9 angegeben.

Für die Beurteilung der Frage, inwieweit die Mittelwerte $\bar{x}(t)$ für das Gesamtverhalten der untersuchten Versuchstiere kennzeichnend sind, ist es von Bedeutung zu prüfen, ob die zu den einzelnen Zeitpunkten des Versuches gehörigen Varianzen $s^2(t)$ untereinander homogen sind. Diese Varianzen kennzeichnen die Homogenität in der Reaktion der Tiere auf die Versuchsanordnung; wenn diese Varianzen untereinander nicht homogen sind, so bedeutet dieses, daß die Reaktion der Versuchstiere sehr uneinheitlich ist und daß somit die Mittelwerte $\bar{x}(t)$ nicht als charakteristisch für das Gesamtverhalten der Tiere angesehen werden können. Die Prüfung der Frage, ob die fraglichen Varianzen untereinander homogen sind, führten wir mit Hilfe des Bartlett-Tests durch, dessen Ergebnis wir am Fuße der jeweiligen Tabellen angegeben haben. Der Bartlett-Test führt zu einer Prüfgröße χ^2_{emp} , die wie Chi-Quadrat von "n"-Freiheitsgraden verteilt ist, wenn die geprüften Varianzen untereinander homogen sind. Die Prüfungshypothese (Homogenität der Varianzen) ist zu verwerfen, wenn die Prüfgröße χ^2_{emp} in der zugehörigen Prüfverteilung eine Überschreitungswahrscheinlichkeit besitzt, die kleiner ist als 5%.

Die Prüfung der Frage, ob sich in der Höhe des Blutzuckerspiegels im Ablauf der Versuche Veränderungen ergeben haben, führten wir mit Hilfe von Varianz-Analysen durch. Diesen Varianz-Analysen liegt ein lineares statisti-

stisches Modell zugrunde, bei dem angenommen wird, daß die Reaktion der Tiere weitgehend homogen ist; d.h. es wird angenommen, daß die zu den einzelnen Tieren gehörigen Verläufe parallel sind und daß es sich bei den beobachteten Abweichungen von der Parallelität um zufällige Effekte handelt. Die Durchführung solcher Varianz-Analysen ist allerdings nur dann sinnvoll, wenn der weiter oben bereits besprochene Bartlett-Test keinen Hinweis auf eine Heterogenität in der Reaktion der Versuchstiere liefert.

In den Varianz-Analysen wird die Gesamt-Variabilität der Meßwerte in einzelne Varianz-Komponenten zerlegt, die den Faktoren entsprechen, die als Ursache für systematische Veränderungen in dem Blutzuckerspiegel der Versuchstiere angesehen werden können. Hier ist zu nennen einmal die individuelle Reaktionslage der Tiere (Varianz-Komponente "zwischen den Tieren") und die Veränderung des Blutzuckerspiegels im Verlauf der Versuche (Varianz-Komponente "zwischen den Zeiten"). Derjenige Anteil der Gesamt-Variabilität, der sich nicht auf diese beiden Faktoren zurückführen läßt, wird als eine Schätzung der experimentellen Variabilität, d.h. des Versuchsfehlers angesehen (Varianz-Komponente "Rest-Varianz").

Bei der Prüfung der Frage, ob ein statistisch gesicherter Einfluß eines systematischen Faktors auf die Versuchsergebnisse vorliegt, wird derjenige Anteil der Gesamt-Variabilität, der diesem systematischen Faktor entspricht, mit der experimentellen Variabilität verglichen. Nur wenn die Varianz-Komponente, die zu dem systematischen Faktor gehört, statistisch gesichert größer ist als die experimentelle Variabilität, kann behauptet werden, daß der Einfluß des systematischen Faktors nicht mehr als zufällig angesehen werden kann. Ob dieses der Fall ist, wird mit Hilfe des Varianz-Quotiententestes geprüft, bei dem die Varianz-Komponente, die zu dem systematischen Faktor gehört, mit der experimentellen Variabilität (Rest-Varianz) verglichen wird. Ist die Abweichung zwischen den beiden Varianz-Komponenten nur zufälliger Natur, so ist die Verteilung des Varianz-Quotienten $F_{\text{emp.}}$ eine F-Verteilung. Nur wenn die Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-Quotienten $F_{\text{emp.}}$ in

	n	$\bar{x}$	s^2	$s_{\bar{x}}$
L	5	99	55	3,32
10'	5	121	17	1,84
20'	5	107	78	3,95
30'	5	90	109	4,67
40'	5	89	78	3,95
50'	5	93	94	4,34

$$n = 5; \chi^2_{\text{emp.}} = 3,485; p = 50\%$$

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	P
Zwischen Tieren	4	510	127	2,08	-
Zwischen Zeiten	5	3.776	755	12,38	0,1%
Zwischen 10' und restl.Z.	1	2.688	2.688	44,07	0,1%
Zw. 20' u. (0', 30', 40', 50')	1	784	784	12,86	1,0%
Zw. 0', 30', 40' und 50'	3	304	101	1,65	-
Rest-Varianz	20	1.214	61		
Gesamt-Varianz	29	5.500	190		

T a b e l l e 6
(normale Tiere)

	n	$\bar{x}$	s^2	$s_{\bar{x}}$
L	5	88	127	5,04
10'	5	106	605	11,00
20'	5	112	299	7,73
30'	5	102	62	3,52
40'	5	97	85	4,12
50'	5	91	73	3,82

$$n = 5; \quad \chi^2_{\text{emp.}} = 8,976; \quad p = 10\%$$

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	P
Zwischen Tieren	4	2.797	699	6,35	1 %
Zwischen Zeiten	5	2.116	423	3,84	5 %
Zw. 10', 20' u. 30'	2	256	128	1,16	-
Zw. (10', 20', 30') und Rest	1	1.658	1.658	15,07	0,1%
Zw. 0', 40' u. 50'	2	202	101	-	
Rest-Varianz	20	2.207	110		
Gesamt-Varianz	29	7.120	246		

T a b e l l e 7
(adrenalektomierte Tiere)

	n	$\bar{x}$	s^2	$s_{\bar{x}}$
L	6	109	101	4,10
10'	6	117	117	4,42
20'	6	144	266	6,66
30'	6	144	280	6,83
40'	6	160	954	12,62
50'	6	167	528	9,38
60'	6	187	937	12,50
80'	6	209	1767	17,22
100'	6	225	2460	20,25
120'	6	235	1883	17,70
130'	6	231	1783	17,22
140'	6	223	2117	18,80
150'	6	215	2634	20,94
160'	6	210	2727	21,33
170'	6	209	3082	22,66

$n = 14$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 33,646$; $p = 0,1\%$

T a b e l l e 8
(normale Tiere)

	n	$\bar{x}$	s^2	$s_{\bar{x}}$
L	6	99	442	8,39
10'	6	114	273	6,75
20'	6	126	783	11,42
30'	6	139	812	11,63
40'	6	158	900	12,25
50'	6	162	1495	15,81
60'	6	168	1951	18,83
80'	6	167	3093	22,67
100'	6	165	3373	23,70
120'	6	172	3488	24,12
130'	6	171	6448	32,79
140'	6	161	5145	29,30
150'	6	148	4082	26,08
160'	6	144	3963	24,70
170'	6	136	4204	26,46

$n = 14$; $\chi^2_{\text{emp.}} = 25,924$; $p = 2\%$

T a b e l l e 9
(adrenalektomierte Tiere)

	n	$\bar{x}$	s^2	$s_{\bar{x}}$
L	5	88	127	5,04
10'	5	106	605	11,00
20'	5	112	299	7,73
30'	5	102	62	3,52
40'	5	97	85	4,12
50'	5	91	73	3,82

$$n = 5; \quad \chi^2_{\text{emp.}} = 8,976; \quad p = 10\%$$

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{\text{emp.}}$	P
Zwischen Tieren	4	2.797	699	6,35	1 %
Zwischen Zeiten	5	2.116	423	3,84	5 %
Zw. 10', 20' u. 30'	2	256	128	1,16	-
Zw. (10', 20', 30') und Rest	1	1.658	1.658	15,07	0,1%
Zw. 0', 40' u. 50'	2	202	101	-	
Rest-Varianz	20	2.207	110		
Gesamt-Varianz	29	7.120	246		

T a b e l l e 7
(adrenalektomierte Tiere)

10' ihren maximalen Wert erreichen, während zwei dies erst zum Zeitpunkt 20' tun (s. auch Abb. 2). Es hat somit den Anschein, daß die Reaktion der Normaltiere wesentlich homogener als diejenige der adrenaletomierten Tiere sei. Dieses geht auch deutlich aus den Kurven der Einzelverläufe in der Abb. 7 hervor.

Der Bartlett-Test (s. Tab. 6 u. 7) ergibt für keine der beiden Tiergruppen einen statistisch gesicherten Hinweis darauf, daß die Reaktion der Versuchstiere heterogen sei. Immerhin ist bemerkenswert, daß bei den adrenaletomierten Tieren die Überschreitungswahrscheinlichkeit der Prüfgröße des Bartlett-Tests knapp 10% beträgt; dies darf als ein Hinweis dafür angesehen werden, daß möglicherweise bei einem größeren Stichprobenumfang sich doch noch eine Heterogenität zwischen den adrenaletomierten Tieren hätte nachweisen lassen. Bemerkenswert ist auch, daß bei den adrenaletomierten Tieren die größten Varianzen zu den Zeitpunkten 10' und 20' auftreten, was ebenfalls darauf hindeutet, daß der Zeitpunkt des maximalen Blutzuckerspiegels bei den adrenaletomierten Tieren recht uneinheitlich ist. Dagegen ist bei den Normaltieren gerade die Varianz zum Zeitpunkt 10' sehr klein, was dafür spricht, daß zu diesem Zeitpunkt die Tiere noch sehr einheitlich reagieren.

Im Hinblick auf das Ergebnis des Bartlett-Tests konnte eine mehrfache Variant-Analyse durchgeführt werden, um zu prüfen, ob die Veränderungen in dem Blutzuckerspiegel statistisch gesicherter Natur sind. Das Ergebnis dieser Varianz-Analysen ist ebenfalls in den Tabellen 6 und 7 angegeben. Betrachtet man zunächst die experimentelle Varianz (Rest-Varianz), so zeigt sich, daß diese bei den adrenaletomierten Tieren wesentlich größer ist als bei den Normaltieren; dies ist wiederum ein Hinweis dafür, daß die Reaktion der adrenaletomierten Tiere wesentlich uneinheitlicher ist als diejenige der Normaltiere.

Dieser Unterschied in der experimentellen Variabilität erklärt auch, daß bei den adrenaletomierten Tieren, trotz annähernd gleichen Verlaufes wie bei den Normaltieren, die Unterschiede im Blutzuckerspiegel zwischen den einzelnen Zeitpunkten statistisch nur schwach gesichert sind (der

Varianz-Quotient, der zur Varianz-Komponente "zwischen den Zeiten" gehört, besitzt nur eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die kanpp unter 5 % liegt). Dieser Unterschied in der Reaktion der adrenalektomierten Tiere kommt auch in der Varianz-Komponente "zwischen den Tieren" zum Ausdruck, welche die Unterschiede im Gesamtniveau des Blutzuckers der einzelnen Tiere während des gesamten Versuches ausdrückt. Hier liegen bei den adrenalektomierten Tieren statistisch gesicherte Unterschiede vor, was wiederum auf eine unterschiedliche Reaktionslage dieser Tiere hindeutet. Allerdings machen sich diese Unterschiede bereits in den Leerwerten bemerkbar, bei denen die Unterschiede zwischen den adrenalektomierten Tieren wesentlich größer sind als bei den Normaltieren. Es ist durchaus denkbar, daß die Unterschiede in der Reaktion der adrenalektomierten Tiere wesentlich ihre Ursache in den unterschiedlichen Ausgangswerten haben.

Wir haben weiter geprüft, inwieweit die bisher besprochenen generellen Unterschiede zwischen den Blutzuckerspiegeln zu den einzelnen Versuchszeitpunkten sich auf Unterschiede zwischen speziellen Zeitpunkten zurückführen läßt. Hierzu wurde in jeder der beiden Tiergruppen die Varianz-Komponente "zwischen Zeiten" orthogonal zerlegt und die Größe der orthogonalen Komponenten wiederum mit der Rest-Varianz verglichen. Im Hinblick auf den unterschiedlichen Verlauf der Mittelwertskurven bei den Normaltieren und den adrenalektomierten Tieren haben wir allerdings die Zerlegung in orthogonale Komponenten für die beiden Tiergruppen in verschiedener Weise vorgenommen. Wir besprechen zunächst das Ergebnis für die Normaltiere, anschließend das Ergebnis für die adrenalektomierten Tiere.

Da die Normaltiere offensichtlich ihren (beobachteten) maximalen Wert zum Zeitpunkt 10' haben, prüften wir, ob es sich hierbei auch nach statistischen Kautelen um einen Maximalwert handelt. Hierzu diente die Varianz-Komponente "zwischen 10' und restlichen Zeiten", die statistisch hoch gesichert wesentlich größer ist als die experimentelle Variabilität. Dies kann dahingehend interpretiert werden, daß zum Zeitpunkt 10' bei den Normaltieren der Blutzuckerspiegel statistisch gesichert wesentlich größer ist als zu den restlichen Zeitpunkten des Versuches einschließlich

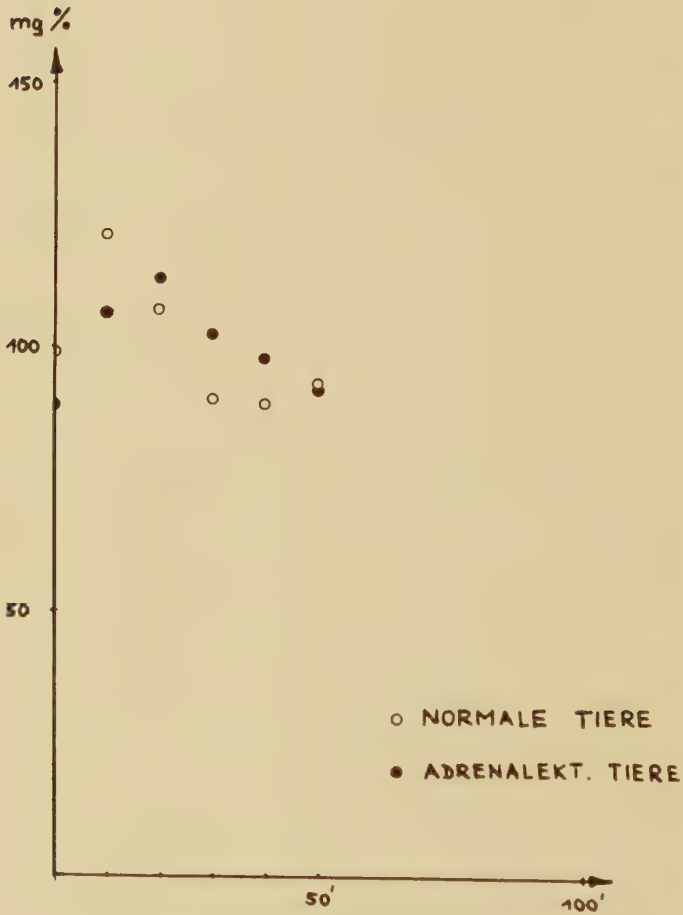


ABBILDUNG 6

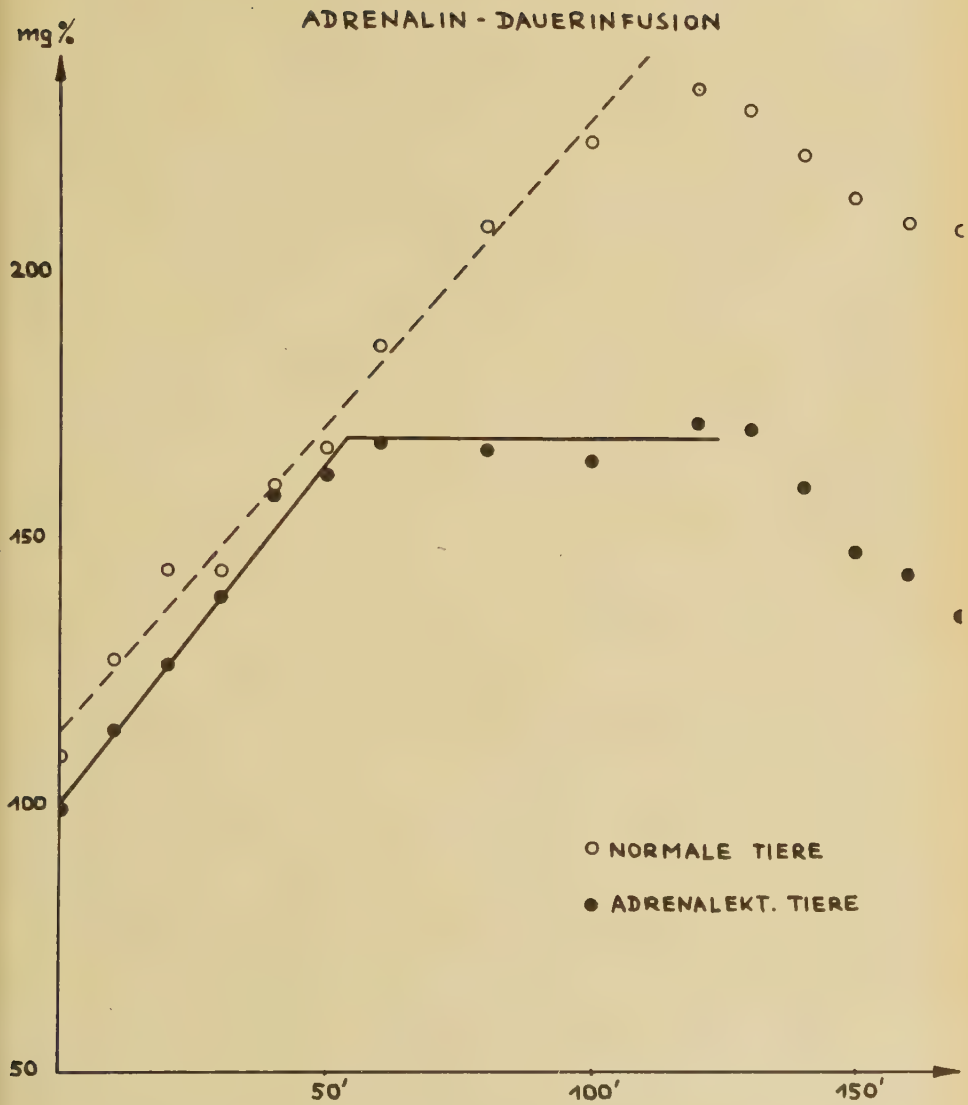


ABBILDUNG 7

des Leerwertes. Zum Zeitpunkt 20' des Versuches liegt der Mittelwert des Blutzuckerspiegels immer noch höher als zu den späteren Zeitpunkten und ebenfalls höher als der Leerwert; wir prüften daher, ob auch dieser Unterschied noch statistisch gesichert werden kann. Hierzu dient die Varianz-Komponente "zwischen 20' und (0', 30', 40', 50')", die ebenfalls noch statistisch gesichert größer ist als die experimentelle Variabilität. Zum Zeitpunkt 20' liegt somit bei den Normaltieren ebenfalls eine statistisch noch gesicherte Erhöhung des Blutzuckerspiegels gegenüber dem Leerwert und den späteren Zeitpunkten vor. Schließlich prüften wir noch, ob sich die mittleren Blutzuckerwerte zu den Zeitpunkten 30', 40' und 50' untereinander und vom Leerwert unterscheiden. Hierzu diente die Varianz-Komponente "zwischen 0', 30', 40' und 50'", die statistisch nicht mehr wesentlich größer war als die experimentelle Variabilität. Es muß somit angenommen werden, daß die Abweichungen des mittleren Blutzuckerspiegels zu den Zeitpunkten 30', 40' und 50' untereinander und vom Leerwert nur zufälliger Natur sind.

Zusammenfassend kann hinsichtlich des Ergebnisses bei den Normaltieren gesagt werden, daß zunächst zu den Zeitpunkten 10' und 20' eine statistisch gesicherte Erhöhung des Blutzuckerspiegels gegenüber den restlichen Zeitpunkten des Versuches sowie gegenüber dem Leerwert festgestellt werden konnte. Dabei ist der mittlere Blutzuckerspiegel zum Zeitpunkt 10' ebenfalls statistisch gesichert größer als zum Zeitpunkt 20'. Insgesamt bewirkt somit die einmalige Applikation von Adrenalin bei Normaltieren zunächst einen Anstieg des Blutzuckerspiegels, der noch 10' und 20' nach der Applikation von Adrenalin statistisch gesichert größer ist als der Ausgangswert. Bis zum Zeitpunkt 30' wird ein stetiger Abfall des Blutzuckerspiegels beobachtet, wobei zum Zeitpunkt 30' und auch zu den späteren Zeitpunkten der Blutzuckerspiegel praktisch dem Ausgangswert entspricht. Es sei noch bemerkt, daß es nicht möglich ist, den Wert 10' nach Applikation von Adrenalin als Höchstwert zu bezeichnen, da angenommen werden muß, daß unmittelbar nach Applika-

tion von Adrenalin der Blutzuckerspiegel noch größer ist als zum Zeitpunkt 10'. Die oben gewählte Bezeichnung "maximaler Blutzuckerspiegel" müßte somit genauer "maximaler beobachteter Blutzuckerspiegel" lauten.

Wie bereits oben bemerkt, ist bei den adrenalectomierten Tieren der Unterschied in den Blutzuckerspiegeln der einzelnen Zeitpunkte statistisch nur schwach gesichert. Immerhin versuchten wir, auch bei diesen Tieren den Verlauf der Blutzuckerspiegel-Kurve durch eine orthogonale Zerlegung der Varianz-Komponente "zwischen den Zeiten" statistisch näher zu analysieren. Hier erschien es allerdings wenig sinnvoll, einen Maximalwert (Zeitpunkt 20') den anderen Werten gegenüberzustellen und zu prüfen, ob es sich hierbei tatsächlich um einen Maximalwert handele. Dies war deshalb wenig sinnvoll, da, wie bereits oben bemerkt, dieser Maximalwert nicht unbedingt kennzeichnend für das Gesamtverhalten der adrenalectomierten Tiere ist. Wir prüften daher, ob die Werte zu den Zeitpunkten 10', 20' und 30' untereinander verschieden sind und außerdem, ob sie statistisch gesichert größer sind als der Leerwert und die Werte zu den späteren Zeitpunkten 40' und 50'. Zur Prüfung dieser Fragen dienten die Varianz-Komponenten "zwischen 10', 20' und 30'" und "zwischen (10', 20', 30') und restliche Zeiten". Die Größe des Varianz-Quotienten $F_{\text{emp.}}$, der zu diesen Varianz-Komponenten gehört, zeigt, daß sich die Blutzuckerspiegel der adrenalectomierten Tiere zu den Zeitpunkten 10', 20' und 30' nicht in statistisch gesicherter Weise unterscheiden, während dagegen zwischen diesen Zeitpunkten und den restlichen Zeitpunkten des Versuches bzw. dem Leerwert statistisch hoch gesicherte Unterschiede vorliegen. Die Prüfung der weiteren Frage, ob zwischen den Zeitpunkten 40' und 50' sowie dem Leerwert statistisch gesicherte Unterschiede vorliegen, wurde mit Hilfe der Varianz-Komponente "zwischen 0', 40' und 50'" vorgenommen. Es zeigt sich, daß hier ebenfalls keine statistisch gesicherten Unterschiede vorliegen.

Das Ergebnis bei den adrenalectomierten Tieren kann man insgesamt dahingehend interpretieren, daß zu den Zeitpunkten 10', 20' und 30' eine statistisch gesicherte

Erhöhung des Blutzuckerspiegels feststellbar ist, wobei allerdings ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den Blutzuckerspiegeln dieser Zeitpunkte nicht mehr nachgewiesen werden kann. Dies ist im wesentlichen eine Folge der Heterogenität in der Reaktion der adrenaletomierten Tiere. Nach dem Zeitpunkt 30' tritt ein Abfall des Blutzuckerspiegels ein; zu den Zeitpunkten 40' und 50' hat er praktisch den Ausgangswert erreicht.

Als wesentliche Unterschiede im Verhalten der normalen Tiere und der adrenaletomierten Tiere bei dieser Versuchsreihe muß einmal die Heterogenität im Verhalten der adrenaletomierten Tiere gegenüber dem homogenen Verhalten der normalen Tiere hervorgehoben werden, außerdem die Tatsache, daß bei den normalen Tieren ein stetiger Abfall des Blutzuckerspiegels während des Beobachtungszeitraumes stattfindet, während bei den adrenaletomierten Tieren zunächst über 30' ein Verharren auf einem erhöhten Niveau zu beobachten ist.

Versuchsreihe 3 und 4: Für diese Versuchsreihen haben wir wiederum den Verlauf der Mittelwerte $s^2(t)$ in der Abb. 7 gemeinsam dargestellt. Nach diesen Mittelwertskurven steigen bei den Normaltieren die Blutzuckerspiegel stetig während der Dauerinfusion an, um dann unmittelbar nach der Dauerinfusion wieder stetig abzufallen. Den Ausgangswert erreichen sie allerdings während des Beobachtungszeitraumes nicht mehr. Bei den adrenaletomierten Tieren dagegen findet während der ersten 50' der Dauerinfusion ein stetiger Anstieg des Blutzuckerspiegels statt, um dann jedoch einen konstanten Wert während des restlichen Zeitraumes der Dauerinfusion anzunehmen. Nach Absetzen der Infusion fällt auch bei den adrenaletomierten Tieren der Blutzuckerspiegel wieder stetig ab, ohne auch hier im Beobachtungszeitraum den Ausgangswert wieder zu erreichen.

So eindeutig die Verläufe der Mittelwertskurven zu sein scheinen, so verwirrend ist der Verlauf der Einzelkurven der in der Abb. 2 dargestellt ist. Es hat den Anschein, als ob weder bei den normalen Tieren noch bei den adrenaletomierten Tieren von einem einheitlichen Ablauf des Versuches gesprochen werden kann; bei den adrenaletomierten

Tieren ist die Heterogenität besonders groß.

Im Sinne der weiter oben dargelegten Gesichtspunkte zur statistischen Methodik prüften wir zunächst für die beiden Tiergruppen mit Hilfe des Bartlett-Tests, ob die Varianzen zwischen den einzelnen Zeitpunkten der Versuche untereinander homogen sind. Das Ergebnis dieser Tests ist wiederum am Fuß der Tab. 8 und 9 angegeben. Die Prüfgrößen $\chi^2_{\text{emp.}}$ der beiden Bartlett-Teste besitzen eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die in jedem Falle kleiner ist als 5 %. Dementsprechend muß angenommen werden, daß die Abweichungen in den Varianzen der einzelnen Zeitpunkte der Versuche nicht mehr als zufällig angesehen werden können; vielmehr macht sich hier offensichtlich eine starke Heterogenität in der Reaktion der Versuchstiere auf die Versuchsanordnung bemerkbar. Nach diesem Ergebnis des Bartlett-Tests war es auch statistisch nicht mehr möglich, eine globale Varianz-Analyse durchzuführen um zu prüfen, ob zwischen den Blutzuckerspiegeln zu den einzelnen Zeitpunkten des Versuches statistisch gesicherte Unterschiede vorliegen. Führt man eine solche Varianz-Analyse dennoch durch, so ergibt sie beispielsweise für die adrenalectomierten Tiere, daß die Abweichungen im Blutzuckerspiegel zwischen den einzelnen Zeitpunkten des Versuches als zufällig interpretiert werden müssen. Dies hat im wesentlichen seine Ursache in der starken Heterogenität im Verhalten der adrenalectomierten Tiere; eine solche Analyse würde allerdings dem tatsächlichen Sachverhalt kaum gerecht..

Um die Heterogenität während des Gesamtversuches auszuschalten, haben wir sowohl bei den Normaltieren als auch bei den adrenalectomierten Tieren den Gesamtversuch in mehrere Abschnitte eingeteilt und diese Abschnitte zunächst für sich untersucht. Bei den normalen Tieren betrachteten wir den Zeitraum von 0' bis 120', d.h. den Zeitraum der Dauerinfusion für sich und anschließend den Zeitraum von 130'-170' für sich, d.h. den Zeitraum nach Absetzen der Dauerinfusion. Bei den adrenalectomierten Tieren nahmen wir eine Einteilung des Gesamtversuches in die Abschnitte von 0-50', von 50-120', d.h. bis zum Zeitpunkt des Absetzens der Dauerinfusion und von 130-170' vor. Warum wir bei den adrenalectomierten Tieren eine dreifache

Teilung vornahmen wird im weiteren Verlauf der Diskussion der statistischen Auswertung deutlich werden. Es sei jedoch bemerkt, daß innerhalb jeder dieser Abschnitte sowohl bei den Normaltieren als auch bei den adrenaletomierten Tieren die jeweiligen Varianzen als homogen angesehen werden können, so daß für diese Abschnitte die Durchführung von Varianz-Analysen vertretbar ist.

Betrachtet man bei den normalen Tieren den Verlauf der Mittelwertkurve während der Dauerinfusion, so hat man den Eindruck, daß hier ein linearer Anstieg des Blutzuckerspiegels während der gesamten Dauer der Infusion vorliegt. Wir prüften daher für die normalen Tiere, ob es möglich ist, die Mittelwertkurven während der Dauerinfusion durch eine Gerade zu approximieren. Bezeichnet man mit $y(t)$ den Blutzuckerspiegel der Normaltiere zu dem Zeitpunkt t , so gibt die statistische Analyse, daß man den Verlauf der mittleren Blutzuckerkurve während der Dauerinfusion bei den Normaltieren durch eine Gerade

$$y(t) = 1,10 t + 113,84 \text{ (mg/\%)}; \quad 0' \leq t \leq 120'$$

approximieren kann. Diese Gerade wurde in die Abb. 7 eingezeichnet.

Die zur statistischen Prüfung dieses Sachverhaltes durchgeführten Varianz-Analysen haben wir in der Tabelle dargestellt. Die erste dieser drei Varianz-Analysen dient zur Prüfung der Frage, ob zwischen den Blutzuckerspiegeln der Normaltiere in dem Zeitraum von 0-120' überhaupt statistisch gesicherte Unterschiede vorliegen. Die Varianz-Komponente "zwischen den Zeiten" dieser Varianz-Analyse ist statistisch gesichert größer als die experimentelle Variabilität (Rest-Varianz); somit kann behauptet werden, daß sich während des betrachteten Zeitraumes bei den Normaltieren der Blutzuckerspiegel in statistisch hoch gesicherter Weise verändert (Irrtumswahrscheinlichkeit maximal 0,1 %). Die zweite Varianz-Analyse der Tabelle 10 dient lediglich zur Ermittlung der experimentellen Variabilität unter der Voraussetzung, daß der Anstieg der Blutzuckerwerte linear erfolgt. Diese experimentelle Variabilität ist die sogenannte "reduzierte Varianz".

Die Prüfung der Frage, ob tatsächlich ein linearer Anstieg der Blutzuckerwerte bei den normalen Tieren vorliegt

Analyse des Verlaufes von 0' bis 120'

Varianz-Analyse
zur Ermittlung der experimentellen Variabilität

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
Zwischen Tieren	5	26.584	5.317	12,03	0,1%
Zwischen Zeiten	9	102.667	11.407	25,81	0,1%
Rest-Varianz	45	19.885	442		
Gesamt-Varianz	59	149.126	2.528		

Varianz-Analyse
zur Ermittlung der reduzierten Varianz

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
Zwischen Tieren	5	26.584	5.317	12,69	0,1%
Lineare Komponente	1	100.332	100.332	100,00	0,1%
Reduzierte Varianz	53	22.220	419		
Gesamt-Varianz	59	149.136	2.528		

Prüfung auf Linearität

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
Abweichung von Linearität	8	2.355	292	-	
Rest-Varianz	45	19.885	442		
Reduzierte Varianz	53	22.220	419		

T a b e l l e . 10

(Dauerinfusion, normale Tiere)

Analyse des Verlaufes von 0' bis 50'

Varianz-Analyse
zur Ermittlung der experimentellen Variabilität

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
Zwischen Tieren	5	13.146	2.629	6,34	0,1%
Zwischen Zeiten	5	18.256	3.651	8,80	0,1%
Rest-Varianz	25	10.381	415		
Gesamt-Varianz	35	41.783	1.194		

Varianz-Analyse
zur Ermittlung der reduzierten Varianz

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
Zwischen Tieren	5	13.146	2.629	7,14	0,1%
Lineare Komponente	1	17.954	17.954	48,79	0,1%
Reduzierte Varianz	29	10.683	368		
Gesamt-Varianz	35	41.783	1.194		

Prüfung auf Linearität

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
Abweichung von Linearität	4	302	75	-	
Rest-Varianz	25	10.381	415		
Reduzierte Varianz	29	10.683	368		

T a b e l l e 11

(Dauerinfusion, adrenalekto-
mierte Tiere)

wird mit Hilfe der dritten Varianz-Analyse der Tabelle 10 vorgenommen. Ein solcher linearer Anstieg kann nur dann behauptet werden, wenn die experimentelle Variabilität unter der Hypothese eines linearen Anstieges (reduzierte Varianz) nicht wesentlich größer ist als die experimentelle Variabilität ohne zusätzliche Voraussetzungen (Rest-Varianz der 1. Varianz-Analyse). Die Abweichung zwischen den beiden experimentellen Variabilitäten ist die Varianz-Komponente "Abweichung von der Linearität" in der genannten Varianz-Analyse. Es zeigt sich, daß diese Varianz-Komponente kleiner ist als die uneingeschränkte experimentelle Variabilität (Rest-Varianz); es ergibt sich somit statistisch kein Anhaltspunkt dafür, daß die Hypothese eines linearen Anstieges der Blutzuckerwerte während der Dauerinfusion bei normalen Tieren zu verwerfen ist. Immerhin sei bemerkt, daß es sich bei diesem linearen Anstieg der Blutzuckerwerte nur um eine erste Näherung an den tatsächlichen Sachverhalt handeln kann.

Bei den adrenaletomierten Tieren läßt der Verlauf der Mittelwertskurve vermuten, daß ein entsprechender linearer Anstieg zwischen den Zeitpunkten 0' und 50' stattfindet. Wir prüften diese Frage wiederum in entsprechender Form wie bei den Normaltieren, die zugehörigen Varianz-Analysen sind in der Tabelle 11 wiedergegeben.

Auch hier zeigt sich, daß ein solcher linearer Anstieg mit den beobachteten Versuchsergebnissen verträglich ist; bezeichnet man den Blutzuckerspiegel der adrenaletomierten Tiere zum Zeitpunkt t mit $z(t)$, so läßt sich dieser lineare Anstieg in der Form

$$z(t) = 1,31 \cdot t + 100,48 \text{ (mg/\%)}; \quad 0' \leq t \leq 50'$$

darstellen. Vergleicht man diese Geraden mit derjenigen, die sich für den linearen Anstieg bei den normalen Tieren ergeben hat, so zeigt sich, daß in dem Zeitraum zwischen 0' und 50' das Verhalten der Blutzuckerwerte bei beiden Tiergruppen praktisch gleich ist (die Abweichung in den Steigungen der beiden Geraden, 1, 10 bzw. 1, 31, muß als zufällig angesehen werden).

Der wesentliche Unterschied im Verhalten der Normaltiere und demjenigen der adrenaletomierten Tiere zeigt

sich in dem Zeitraum zwischen 50' und 120' bzw. genauer zu den Zeitpunkten zwischen 60' und 120'. Während hier bei den normalen Tieren wie bereits weiter oben erläutert, immer noch ein linearer Anstieg der Blutzuckerwerte feststellbar ist, weisen die adrenalectomierten Tiere im Mittel während dieses Zeitraumes ein konstantes Blutzuckerniveau auf. Die Konstanz dieses Niveaus wurde statistisch mit Hilfe der Varianz-Analyse in der Tabelle 12 geprüft.

Analyse des Verlaufes von 60' bis 120'

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp}	P
Zwischen Tieren	5	56.874	11.375	64,26	0.1%
Zwischen Zeiten	3	150	50	-	
Rest-Varianz	15	2.653	177		
Gesamt-Varianz	23	59.677	2.595		

T a b e l l e 12

Eine explizite statistische Prüfung des Verhaltens der beiden Tiergruppen nach Absetzen der Dauerinfusion, d.h. zu den Zeitpunkten zwischen 130' und 170' wurde nicht mehr durchgeführt, da hier einheitlich bei allen Tieren ein Abfall des Blutzuckerspiegels festzustellen ist, andererseits jedoch die Größe dieses Abfalles wiederum sehr unterschiedlich bei den einzelnen Versuchstieren ist. Entscheidend erschien uns, statistisch den Unterschied im Verhalten zwischen den normalen Tieren und den adrenalectomierten Tieren während der Dauerinfusion herauszuarbeiten.

Abschließend sei vermerkt, daß die hier durchgeführte Form der statistischen Auswertung nicht in jeder Hinsicht den Kautelen entspricht, die für eine solche Auswertung maßgebend sind. Eine andere Form war jedoch im Hinblick auf die starke Heterogenität im Verhalten der Versuchstiere nicht möglich. Es ist andererseits eine

statistische Erfahrungstatsache, daß bei Versuchen über so lange Zeiträume zwischen den Versuchstieren automatisch immer stärkere Unterschiede im Verhalten auftreten. Diese Unterschiede können einmal im Wesen des Versuches liegen, zum anderen können sie jedoch durch rein zufällige, äußere Umstände bedingt sein. Eine Wiederholung der Versuche unter anderen Bedingungen kann erst zu einer Entscheidung darüber führen, ob die Heterogenität im Wesen der Sache liegt oder ob sie, wie oben erwähnt, auf äußere Umstände zurückzuführen ist. Es kann allerdings schon jetzt mit Sicherheit behauptet werden, daß auch eine Wiederholung des Versuches keine wesentliche Änderung in dem Hauptergebnis des hier besprochenen Dauerinfusions-Versuches bringen wird. Das hier mit Hilfe der statistischen Auswertung gewonnene Ergebnis, daß während der Dauerinfusion bei den Normaltieren der Blutzuckerspiegel stetig steigt, während er bei den adrenaletomierten Tieren nach Erreichung eines Maximums im Verlauf der Infusion einen stationären Wert annimmt, wird sich auch bei späteren Versuchen reproduzieren lassen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es kann in den beschriebenen Versuchen ein besonders gelagerter Adrenalin-Effekt, wie er bei der Hyaluronidasehemmung durch Adrenalin vorliegt, im Falle des Einflusses auf den Blutzuckerspiegel nicht nachgewiesen werden. Nach einer einmaligen Adrenalin-Injektion steigt der Blutzucker sowohl bei intakten als auch bei adrenalektomierten Tieren bis zu einem Maximum nach 10 Minuten und fällt dann wieder ab. Der Leerwert des Blutzuckers sowie der Blutzucker-Anstieg ist bei adrenalektomierten Ratten geringer als bei nicht adrenalektomierten Tieren. Es werden dafür das Fehlen der Rindenglucocorticoide und nur mit Vorbehalt das der eigenen Adrenalin-Sekretion verantwortlich gemacht. Der bei adrenalektomierten Tieren langsamer erfolgende Blutzuckerabfall mag darauf beruhen, daß die niedrigere Blutzuckererhöhung eine geringere Insulingegenregulation auslöst.

Bei einer zweistündigen Adrenalin-Infusion steigt der Blutzucker schon während der Infusion, wogegen zwar eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität während einer zweistündigen Infusion bei intakten Ratten gefunden wurde, bei adrenalektomierten Tieren aber erst nach Absetzen der Infusion, allgemein immer dann, wenn eine genügend hohe Niveau-Differenz des Adrenalin-Spiegels geschaffen wurde.

Der Blutzucker-Anstieg ist bei adrenalektomierten Tieren geringer und zeigt einen früheren Abfall als bei intakten Ratten, bei denen der Blutzucker bis zur Beendigung der zweistündigen Adrenalin-Zufuhr zunimmt. Der geringere Blutzuckeranstieg wird in erster Linie durch das Fehlen der Glucocorticoidausschüttung und der eigenen Adrenalin-Produktion verursacht. Der frühere Blutzuckerabfall muß der Insulingegenregulation zugeschrieben werden, die sich bei intakten Tieren gegen die hyperglykämisierende Wirkung des injizierten Adrenalins und der durch diese vermehrte Glucocorticoidausschüttung nicht durchzusetzen vermag. Die Adrenalindosis ist dabei günstig gewählt, so daß die Insulingegen-

regulation bei adrenalectomierten Tieren eben sichtbar wird. Bei einer größeren Dosis würde wahrscheinlich ein Blutzuckeranstieg bis zum Infusionsende wie bei intakten Tieren gefunden werden.

Nach Absetzen der Adrenalin-Infusion fällt der Blutzucker bei nicht adrenalectomierten Tieren langsamer ab als bei adrenalectomierten Ratten, was durch das Fortbestehen der Glucocorticoid- und Adrenalin-Ausschüttung und der vorherigen hohen Inanspruchnahme des Inselapparates verständlich ist.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
2. Mathies, H. u. Schlierf, G.: in Vorbereitung
3. Mathies, H., Eckelmann, R. u. Meckel, E.: in Vorbereitung
4. Covalca, L., Gilardi, F. and Marini, U.: Atti. soc. Lombarda Sci.med,biol. 10:147-84(1955)
5. Covalca, L., Lanucara, P. and Vitelo, E.: Atti.soc. Lombarda Sci.med,biol. 12:103-9 (1957)
6. Sherlock, S.: Am. J. Physiol. 157, 52 (1949)
7. Képinow, L.: Arch. intern. physiol. 56, 346 (1949)
8. Képinow, L.: Compt. red. 233, 972 (1951)
9. Walaas, E.: Acta physiol. scand 35, 126 (1955)
10. Ellis, S., Doris A.H. u. Anderson, H.L. jr.: J. Pharmacol. 115, 120 (1955)
11. Strand, F.L. u. Gordon, A.S.: Endocrinology 53 37(1953)
12. Sadao Okamoto: Folia Endokrinol.Japan 27, 234 (1951)
13. Williams, W.L., Davis, R.L., Lowe, C.H.: Anat. Record 126, 43 (1956)
14. Jauregui, R.H., Goldner, M.G.: Proc.soc.exp.biol. Med. 85, 347 (1954)
15. Lundholm, L., Mohme-Lundholm, E.: Acta Physiol. Scand. 38, 237 (1957)
16. Sarzana, G. u. Caseio, G.: Boll.soc.ital.biol.spec. 25, 114 (1949)
17. Bowman, R.H.: Endocrinology 58, 158 (1956)
18. Bearn, A.G., Billing, B. u. Sherlock, S.: J.Physiol. 115, 430 (1951)
19. Kissel, L., Michaels, G.D., Weiss, H.A. u. Barton, H.C. jr.: Am.J.Med.Sci. 217, 554 (1949)
20. Dönhardt, A.: Klin.Wschr. 24/25, 913 (1957)
21. Sarzana G. Caseio, G.: Arch.fisiol.49, 238 (1950)
22. Stepanenko, G.N., Zubrilina, G., Khayurova, L.P.: Doklady Akad.Neuk.S.S.S.R.100, 521(1955)
23. Spirtos, B.N., Stuelke, R.G., Holmi, N.S., Lackore, L.K. u. Opitz, J.M.: Amer.J.Physiol. 190, 239 (1957)
24. Rein, H.: Einführ.i.d.Physiol.d.Menschen, 12.Aufl., Springer, Bln-Götting.-Heidelb. 1956, S. 307
25. Chidsey, J.L., Dye, J.A.: Am. J. Physiol. 111, 223 (1935)

26. Galasino, G., Pozza, G., Costa, E. u. Foà, P.P.: Proc. soc. Exptl. Biol. Med. 94, 417 (1957)
27. Berthet, J. u. Jacques, P.: Congr. intern. biochim. Résumés. communs. 3^e Congr., Brussels 1955, 66
28. Candela, R.R. u. Candela, J.R.: Med. y Seguridad troboja 3, 21 (1955)
29. Tuyoshi Heyoshi, Tohoku: J. Exptl. Med. 44, 63 (1942)
30. Van Itallie, T.B., Morgan, M.C. u. Dottil, L.B.: Clin. Endocrinol. and Metabolism. 15, 28 (1955)
31. Vogel, U., Vogel, G. u. Winter, G.: Z. Inn. Med. 8, 447 (1953)
32. Cohen, J.A.: Nature 160, 871 (1947)
33. Cohen, J.A.: Biochem. et Biophys. Acta 3, 231 (1949)
34. Cori, G.T. u. Illingworth, B.J.: Biol. chem. 188, 531 (1951)
35. Varga, E., Héténgi, E., Bot, G.: Acta physiol. 11, 267 (1957)
36. Leonard, S.L.: Endocrinology 60, 614 (1957)
37. Wortman, L.C., Leonard, S.L.: Endocrinology 53, 480 (1953)
38. Sutherland, E.W. u. Wosilait, W.D.: Nature (London) 175, 169 (1955)
39. Sutherland, E.W. u. Cori, C.F.: J. biol. chem. 188, 531 (1951)
40. Schwartz Srensen, N.: Nature (London) 180, 857 (1957)
41. Cornblath, M.: Am. J. Physiol. 183, 240 (1955)
42. Bot, G. Szilágyi, T., Szabó, E.: Acta Physiol. 11, 421 (1957)
43. Nakano, K. u. Seo, S.: Med. J. Osaka Univ. 6, 387 (1955)
44. Walaas, E.: Acta physiol. scand. 35, 109 (1955)
45. Fritz, J.B., Shatton, J., Morton, J.V. u. Levine, R.: Amer. J. Physiol. 189, 57 (1957)
46. DeDuve, D., Hers, H.G. u. Baucheart, J.P.: Arch. int. pharmakodyn. 72, 13 (1946)
47. Tuerkischer, E., Wertheimer, A.: J. Physio. 104, 361 (1946)
48. Bozovic, L., Leupin, E., Verzár, F.: Helv. Physiol. Pharmacol. Acta. 37, 328 (1949)
49. Abe, G.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 103, 73 (1924)
50. Cannon, W.B., McIver, A.B. u. Bliss, S.W.: Amer. J. Physiol. 69, 46 (1924)
51. Hökfelt, B.: Acta physiol. scand. 25 Suppl. 92 (1951)
52. Crier, J.F. u. Klepping, J.: Comt. rend. soc. biol. 150, 1560 (1956)
53. Weil-Malherbe, H. u. Bone, A.D.: J. Ment. Sc. 98, 565 (1952)
54. Holzbauer, M. u. Vogt, M.: Brit. J. Pharmacol. 9, 244 (1954)
55. Millar, R.A.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 118, 435 (1956)
56. Karg, H.: Hoppe-Seyler's Z. physiol. chem. 304, 148 (1956)
57. Duner, H.: Acta physiol. scand. 32, 62 (1954)
58. Weil-Malherbe, H. u. Bone, A.D.: J. of Endocrin. 11, 298 (1954)
59. Duner, H.: Acta physiol. scand. 28 suppl. 102 (1953)

60. Müller, F. u. Seifert, O.: Taschenbuch d. med.-klin. Diagnostik, 66. Aufl. S. 232, J. F. Bergmann Mehn. 1949
61. Hrubetz, M. G.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 32, 217 (1934)
62. Golbers, L., Ratniece, M.: Probl. Endokrin. Gormonoterop 2. No. 2 78 (1956)
63. Chielsey, J. L., Dye, J. A.: Am. J. Physiol. 111, 223 (1935)
64. Galasino, G., Pozza, G., Costa, E. u. Foà, P. P.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 94, 417 (1957)
65. Valerio, V. u. Polosa, P.: Riforma med. 64, 1010 (1950)
66. Renold, A. E. in Joslin, E. P., Root, H. F., White, P., Marble, The Treatment of Diabetes mellitus, Lea and Febiger, Philadelphia, 1959, 10. Aufl.
67. Greuel, H. u. Sachsse, B.: Ärztl. Wschr. 10, 550 (1955)
68. Schlierf, G.: Diss. München 1959
69. Mathies, H.: Verh. Dtsch. Ge. Inn. Med. 65. Kongr. 1959
70. Kainz, A.: Diss. München in Vorbereitung
71. Mathies, H.: Pharmazie 14, 429 (1959)
72. Malorni, G.: Dtsch. med. Journ. 4, 1 (1953)
73. Forst, A. W.: persönliche Mitteilung
74. Borberg, Elliot u. Kurigama: J. of biol. chem. 34, 299 (1918)
75. Tournade, A. u. Chobriol, M.: Soc. Biol. 94, 535 (1926)
76. Sugawara, T., Sarto, S. u. Nemoto, M.: Tokoku J. exper. Med., 9, 149 (1927)
77. Brauch, F., Brown, W. H. u. Rein, H.: Zschr. f. Biol. 96, 42 (193)
78. King, E. E. u. Marrozzi, A. S.: Am. J. Physiol. 171, 612 (1952)
79. Bloom, W. L. u. Russell, J. A.: Am. J. Physiol. 183, 356 (1954)
80. Hunter, J. D., Boyliss, R. u. Steinbeck, W.: Lancet 687 (1955)
81. Thorn, G. W.: Amer. Journ. of Med. 14, 139 (1953)
82. Vogt, M.: Journ. Physiol. 103, 317 (1944)
83. Vogt, M.: Journ. Physiol. 113, 129 (1951)
84. Gershberg, Fry, Brobeck u. Long: Yale J. Biol. Med. 23, 32 (195)
85. Long: Bull. New York Acad. med. 23, 260 (1947)
86. Long u. Fry: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 59, 67 (1945)
87. Godowski: Brit. med. J. 46 (1948)
88. Recent, Frosham u. Thorn: J. clin. Endocrinol. 8, 584 (1948)
89. Hechter: Federation Pr. 8, 70 (1949)
90. Fortier: J. clin. Endocrinol. 11, 751 (1951)
91. Mc.Dermott, Fry, Brobeck u. Long: Yale J. Biol. Med. 23, 52 (1950)

Ich danke Herrn Professor
Dr. W. Seitz für die Überlassung
des Themas sowie Herrn Dr. H.
Mathies und Herrn Dr. H. Mehnert
für die Anregungen und Ratschlä-
ge bei der Durchführung und Ab-
fassung der Arbeit. Herrn Dipl.-
Math. K. Liebrich bin ich für
die statistische Auswertung der
Versuchsergebnisse dankbar.

Ich wurde am 9. 2. 1935 in Wittlich geboren und besuchte von 1941 bis 1945 die Volksschule in Altrich. Von 1945 bis 1951 ging ich zur Ursulinenschule in Wittlich. Nach einer Abschlußprüfung wechselte ich zum neusprachlichen Gymnasium in Wittlich und legte dort 1955 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1955/56 habe ich mich an der Friedrich-Wilhelm-Universität in Bonn immatrikuliert und dort nach dem Wintersemester 1957/58 das Physikum bestanden. Während meiner klinischen Semester habe ich in München studiert und am 7. Juni 1961 mein Staatsexamen beendet.

